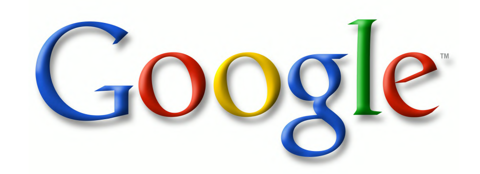
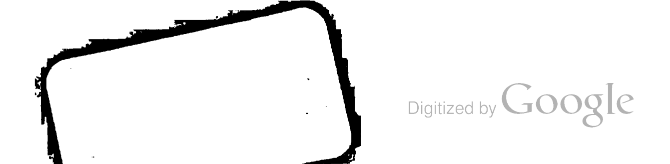

Google



ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

DORPAT.

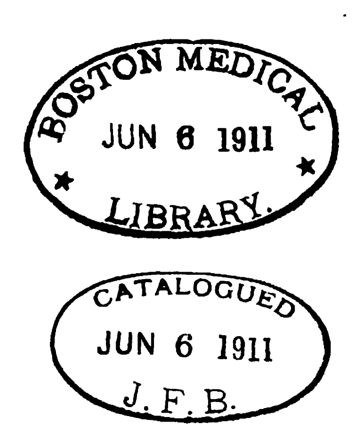
HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

I.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1888.



Druck von Gebrüder Kröner in Stuttgart.

DEM ANDENKEN

RUDOLF BUCHHEIM'S

DES BEGRÜNDERS DER MODERNEN PHARMAKOLOGIE

GEWIDMET.

Vorrede.

Der Universität Dorpat ist seit einiger Zeit mehrfach der unverblümte Vorwurf gemacht worden, dass ihre medicinischen Doctorschriften nicht den an solche Arbeiten zu stellenden strengen Anforderungen entsprächen.

Dieser Vorwurf trifft selbstverständlich diejenigen Universitätsinstitute am stärksten, in welchen in den letzten Jahren die meisten Promotionsarbeiten angefertigt worden sind, und zu diesen gehört in Folge einer schon seit Buchheim's Zeiten bestehenden guten Tradition das pharmakologische Laboratorium. Man kann es daher dem Director dieses Institutes nicht verargen, wenn er, um dem grösseren medicinischen Publicum, soweit es objectiv zu urtheilen gewillt und im Stande ist, eine Einsicht in diese Angelegenheit zu verschaffen, die Arbeiten seines Institutes, welche als Dissertationen naturgemäss ziemlich unbekannt bleiben, im Nachstehenden in den Buchhandel bringt. Es ist selbstverständlich, dass dieselben dabei von den Verfassern und von dem Unterzeichneten einer nochmaligen Revision unterworfen wurden. So schien es z. B. geboten, zuweilen die in Dissertationen gewöhnlich sehr breite Darstellung zu kürzen. Möge die Kritik diese Arbeiten mit denjenigen vergleichen, welche in anderen Universitäten Russlands und Deutschlands unter ausserordentlich viel günstigeren äusseren Umständen angefertigt werden.

Der Unterzeichnete ergreift zugleich diese Gelegenheit, um seinen jugendlichen Mitarbeitern für den ausdauernden Fleiss zu danken, mit welchem sie die von ihm gestellten Aufgaben zu lösen suchten. Er fand in diesem Zusammenarbeiten die höchste Befriedigung.

Dorpat, im November 1887.

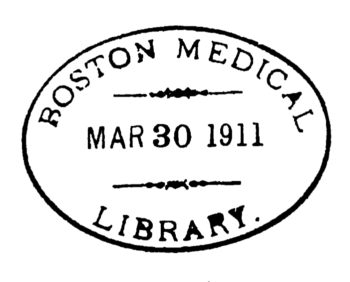
R. Kobert.

Inhaltsverzeichniss.

I. Ueber Sapotoxin von Dmitrij Pachorukow.

II. Ueber Senegin von Joseph Atlass.

III. Ueber Cyclamin von Nicolai Tufanow.



I.

Ueber Sapotoxin.

Von

Dmitrij Pachorukow aus Irkutsk in Sibirien.

I. Einleitung.

Im Jahre 1808 entdeckte J. C. C. Schrader[1]) in der als Radix Saponariae rubrae damals überall officinellen Wurzel der Saponaria officinalis L. (Silenaceae) ein eigenartiges Glycosid, dem er den Namen Saponin gab, und das er nach folgender Methode darstellte. Er kochte die zerkleinerte Wurzel dieser Pflanze oder den trockenen wässerigen Auszug derselben mit Alcohol aus und filtrirte heiss; aus dem Filtrat schied sich nach Abkühlung desselben das Saponin pulverförmig aus. Diese Entdeckung von Schrader gab in der Folge den Anstoss zu einer ganzen Reihe von Untersuchungen auf Saponin, nicht nur in den Pflanzen aus der Familie der Silenaceen, sondern auch in denen anderer Familien, und zwar fand man das Glycosid in den verschiedensten Pflanzentheilen. So befindet sich dasselbe bei einigen Pflanzen in der Wurzel, z. B. bei Saponaria officinalis, Polygala Senega und bei der sogen. Gypsophila Struthium; bei anderen sitzt es in der Rinde, z. B. bei Quillaja Saponaria und bei Chrysophyllum Buranhem, bei noch anderen in den Samen, z. B. bei Agrostemma Githago und bei Sapindus Saponaria.

Das Saponin erhielt nach den verschiedenen Pflanzen, aus denen es gewonnen wurde, auch verschiedene Benennungen. So hiess es in dem einen Falle Saponin, in einem anderen Monesin, dann Senegin, Quillajin, Struthiin, Githagin u. dergl. Anfangs hatten diese verschiedenen Benennungen noch eine gewisse Bedeutung, da man gewöhnlich annahm, dass die Saponinarten, welche aus verschiedenen Pflanzen gewonnen waren, nicht identisch seien; aber im Laufe der Zeit änderte sich die Ansicht hierüber. Denn schon im Jahre 1854

---

[1]) Neues allgemeines Journal der Chemie. Herausgeg. von F. A. Gehlen. VIII. Bd. S. 548.

erklärte Bolley[1]) das Saponin der egyptischen Seifenwurzel mit dem Senegin für vollkommen identisch, und im Jahre 1874 behauptete Christophsohn[2]) dasselbe in Betreff der Glycoside aus der Wurzel von Saponaria officinalis, von Gypsophila Struthium, aus der Quillajarinde und aus den Samen von Agrostemma Githago und stellte zur Stütze dieser Behauptung sehr zahlreiche Analysen an. — Nachdem nun auf solche Weise die Identität der Saponinarten mehr oder weniger sicher erwiesen war, wurde zum Ersatz der Rad. Saponariae rubrae als billigeres und saponinreicheres Material die Rinde von Quillaja Saponaria in Vorschlag gebracht, und zwar von Le Beuf[3]) im Jahre 1850, und seit dieser Zeit stellte man das käufliche Saponin immer mehr und mehr aus der Quillaja dar, so dass jetzt diese Pflanze die übrigen saponinhaltigen fast vollständig verdrängt hat.

Zur Orientirung über die Pflanze in botanischer Hinsicht mögen folgende Notizen dienen, welche ich einer Arbeit Kobert's[4]) entnehme. 1782 beschrieb Juan Ignazio Molina in seinem berühmten Werke „Saggio sulla storia naturale de Chile“ (Bologna 1782 und 1810) einen in Chili einheimischen Baum mit einer höchst unangenehm kratzend schmeckenden und im Wasser Schäumen erregenden Rinde, dem er den Namen Quillaja Saponaria gab. Das Wort „quillean“ bedeutet in der Sprache der dortigen Eingebornen „waschen“, und die Rinde wurde in der That schon damals zum Waschen benutzt. Man rechnet die Quillaja gewöhnlich zu den Rosaceen, obwohl ihr Blüthenbau von dem der übrigen Vertreter dieser Pflanzenklasse erheblich abweicht. Die Rinde dieses Baumes kam sehr bald nach ihrem Bekanntwerden als „Waschholz“ oder „Panamarinde“ in den Handel. Die die Wirkungen der Drogue bedingende Substanz kommt nach Vogl in formlosen Klumpen in allen Parenchymzellen der trockenen Rinde vor; nach Schlesinger sind es die Zellwände der älteren äusseren Partien der Rinde, welche das Glycosid enthalten. Nach neueren Untersuchungen von Rosoll[5]), die sich übrigens auf verschiedene saponinhaltige Pflanzen beziehen, lässt es sich im Inhalte aller Parenchymzellen der Mittelrinde nachweisen, wenn man concentrirte Schwefelsäure zusetzt, worin sich das Saponin anfangs mit gelber, später mit lebhaft rother und schliesslich blauvioletter Farbe löst. Einen recht instructiven Schnitt durch die Rinde hat Möller[6]) abgebildet.

Was die jetzige Darstellungsmethode des Saponins betrifft, so ist sie im Allgemeinen dieselbe geblieben, wie bei Schrader; nur zu seiner Reinigung wurde von Rochleder[7]) und seinen Schülern Schwarz und v. Payr eine besondere Methode vorgeschlagen, welche in Folgendem besteht.

Zu concentrirter wässeriger Saponinlösung fügt man heiss ge-

---

[1]) Liebig's Annalen der Chemie. Bd. 90. 1854. p. 211.

[2]) Christophsohn, Vergleichende Untersuchungen über das Saponin. Inaug.-Dissert. Dorpat 1874.

[3]) Compt. rend. Vol. XXXI. p. 652.

[4]) R. Kobert, Ueber Quillajasäure; ein Beitrag zur Kenntniss der Saponingruppe. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 23. 1887. p. 233.

[5]) Wiener Monatshefte für Chemie 1884. p. 104.

[6]) Joseph Möller, Anatomie der Baumrinden. Berlin 1882. p. 368.

[7]) Fr. Rochleder und Schwarz, Wien. Akad. Berichte. Bd. 11. p. 335 1854) und Fr. Rochleder und v. Payr, Wien. Akad. Berichte. Bd. 45. p. 7 (1862).

sättigtes Barytwasser im Ueberschuss hinzu; dabei fällt das Saponin in Form von Barytsaponin aus. Dieser Niederschlag, welcher im Wasser und im überschüssigen Saponin löslich ist, ist im überschüssigen Barytwasser vollkommen unlöslich und kann daher mit letzterem gewaschen werden; darauf wird der Baryt mit Kohlensäure entfernt.

In letzter Zeit wurde von Ed. Stütz[1]) noch eine neue Methode der Reinigung des Saponins in Vorschlag gebracht. Er verwandelte es zuerst in eine Acetylverbindung und regenerirte es darauf aus derselben. Im Allgemeinen also haben wir gegenwärtig drei Darstellungsmethoden des Saponins: die nach Schrader, Rochleder und Stütz.

Die Saponine, welche nur nach einer dieser drei Methoden aus verschiedenen Pflanzen dargestellt sind, erscheinen, wie schon oben erwähnt, einander so ähnlich, dass Christophsohn bei ihrer Analyse identische Zahlen bekam; die Saponine dagegen, welche nach verschiedenen Methoden dargestellt sind, zeigen, sogar aus ein und derselben Pflanze gewonnen, grosse Unterschiede. Letztere treten nicht nur in der Verschiedenheit der chemischen Formeln hervor, sondern sie zeigen sich noch viel mehr in der Verschiedenheit der physiologischen Wirkung. So erscheint nach den Untersuchungen einiger Autoren das Saponin in vielfacher Hinsicht als heftiges Gift, nach den Untersuchungen Anderer aber, wie z. B. Böhm und Dragendorff[2]) und in letzter Zeit auch nach denen von Stütz, soll das Saponin um so unwirksamer sein, je reiner es ist.

Kobert hat nun, sich stützend auf die Verschiedenheit dieser Saponine sowohl in chemischer als auch physiologischer Hinsicht die Saponinfrage vom pharmakologischen Standpunkte aus einer eingehenden Untersuchung unterworfen und als Resultat derselben die schon citirte Arbeit „Ueber Quillajasäure" veröffentlicht. Ohne auf diese Arbeit näher einzugehen, will ich nur auf einzelne Resultate derselben hinweisen, welche mir besonders wichtig erscheinen[3]).

Vor Allen hat er klargelegt, dass „die Rochleder'sche Methode der Reinigung des Saponins durch Barytfällung pharmakologisch werthlos ist, denn sie hebt die Wirksamkeit des Saponins mehr oder weniger auf". Das bewies er unmittelbar dadurch, dass er das nach der Schrader'schen Methode bereitete Saponin, von dem er sich überzeugt hatte, dass es äusserst giftig war, mit Baryt behandelte und nach Entfernung des letzteren wieder vollständig reines Saponin erhielt, welches er Thieren injicirte. Dabei stellte es sich heraus, dass ein solches Saponin seine in pharmakologischer Hinsicht giftige Wirkung fast ganz eingebüsst hatte.

Zweitens bewies er, „dass auch die Regenerirung des Saponins aus der Acetylverbindung ebenso sicher, wie eine mehrmalige Fällung und Eindunstung mit Barythydrat die giftigen Eigenschaften des Saponins des Handels völlig vernichtet".

Drittens machte er, nachdem er Saponin nach der Schrader'schen Methode bereitet und sich von der giftigen Wirkung desselben überzeugt hatte, auch hier eine merkwürdige Entdeckung. Früher beachtete

---

[1]) Liebig's Annalen der Chemie. Bd. 218. 1883. p. 231.
[2]) Beiträge zur gerichtlichen Chemie einzelner organischer Gifte. 1872. p. 48.
[3]) l. c. p. 237, 239, 240.



man nämlich bei der Bereitung des Saponins nur den Niederschlag, welcher sich in der Kälte aus dem Alcohol ausschied, das Filtrat aber warf man weg. Kobert untersuchte aber letzteres an Thieren und fand dabei, dass auch dieses sehr giftig ist. Auf Grundlage alles dessen gelangte er zum Schluss, „dass das Saponin der verschiedenen Autoren überhaupt nicht ein einheitlicher Körper, sondern ein Gemisch von mindestens zwei, nach der Schrader'schen Methode schlecht trennbaren Substanzen ist, von denen keine als Verunreinigung angesehen werden kann, sondern die vielleicht Glieder einer Reihe sind".

Viertens untersuchte er diese beiden giftigen Stoffe, erfand eine besondere Methode ihrer vollkommenen Isolirung, schied sie von einander und nannte den einen Quillajasäure und den anderen Sapotoxin, während er den Ausdruck Saponin nur für das gänzlich unwirksame Product, welches man z. B. nach dem Stütz'schen Acetylverfahren erhält, gelten lässt.

Die Quillajasäure, welche die Formel $C_{19}H_{30}O_{10}$ hat, untersuchte Kobert selbst sowohl in chemischer als pharmakologischer Hinsicht und beschrieb sie eingehend in seiner erwähnten Arbeit; mir dagegen ertheilte er die Aufgabe, mich mit der Darstellungsweise des Sapotoxins, seiner chemischen Untersuchung und pharmokologischen Wirkung zu beschäftigen, worüber von ihm nur kurze Andeutungen bisher gegeben sind. Ganz von selbst stellte es sich während der Arbeit als wünschenswerth heraus, die Angaben von Kobert über Quillajasäure und die der früheren Autoren über Saponin dabei von Neuem zu prüfen.

Zu diesem Zweck habe ich eine Reihe von Vergleichsversuchen angestellt zwischen Sapotoxin, Saponin von Merck, Saponin von Christophsohn[1]) und Quillajasäure. Ferner habe ich, nachdem ich das Sapotoxin untersucht hatte, eine ganze Reihe von Beobachtungen an Kranken angestellt, indem ich sie mit Präparaten aus Cortex Quillajäe behandelte, welche die beiden von uns entdeckten wirksamen Bestandtheile, die Quillajasäure und das Sapotoxin, enthielten.

Die Untersuchungen über die Wirkung der Quillajarinde auf Menschen interessirten mich um so mehr, als schon Einige vor mir versucht hatten, Patienten Präparate aus Quillajarinde zu verabfolgen. Sie waren dazu veranlasst durch einige Mittheilungen von Kobert[2]), welcher die Praktiker schon 1885 dazu aufgefordert hat, die Quillajarinde als Ersatzmittel der Senegawurzel in die Praxis einzuführen, ja auch selbst darüber Versuche angestellt hat.

II. Darstellung.

200 g feingeschnittener Quillajarinde[3]) wird 5—6 Mal je 1 Stunde lang mit 1 l Wasser auf freiem Feuer im Kessel gekocht. Die auf diese Weise erhaltenen wässerigen Decocte werden sodann mit einander

[1]) Die Originalpräparate von Christophsohn wurden mir von Prof. Dragendorff gütigst zur freien Verfügung gestellt.

[2]) Ueber ein Ersatzmittel der Senega. Klinisches Centralbl. 1885, Nr. 30, p. 505; The Practitioner 1885; ferner mündl. Mittheilung auf der Naturforscher-Versammlung in Strassburg 1885.

[3]) Beste Sorte, von Gehe bezogen.

gemischt. Sie stellen eine graubraune, dickliche Flüssigkeit dar. Zu letzterer wird jetzt neutrales essigsaures Blei im Ueberschuss hinzugesetzt. Dabei entsteht eine reichliche graubraune Fällung, welche zum grössten Theil aus Farbstoffen der Quillajarinde besteht, aber auch die Quillajasäure von Kobert in ihrer Gesammtheit mit enthält. Darauf wird die Flüssigkeit, nachdem sie sich geklärt hat, filtrirt. Der Rückstand wird hierauf wiederholt auf dem Filter mit Wasser ausgewaschen, welchem ein wenig neutrales essigsaures Blei zugesetzt worden ist.

Die so erhaltenen Waschwässer werden mit dem ersten Filtrat vereinigt, welches jetzt eine ganz helle, vollkommen durchsichtige Flüssigkeit darstellt. Nachdem man sich nun überzeugt hat, dass neutrales essigsaures Blei mit dieser Flüssigkeit keinen Niederschlag mehr giebt, dass also keine Farbstoffe und keine Quillajasäure in ihr mehr enthalten sind, wird dieses voluminöse Filtrat in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade concentrirt und mit einem Ueberschuss von Bleiessig versetzt.

Bei gewöhnlicher Temperatur bildet sich dabei zwar nur eine leichte Trübung; aber bei längerem Stehen in der Wärme und beständigem Umrühren nimmt diese immer mehr zu, und zuletzt scheiden sich in der Flüssigkeit weisse Flocken aus. Der so erhaltene weisse Niederschlag ist eine Verbindung von Sapotoxin mit Bleioxyd, das Filtrat aber enthält eine Lactosinsubstanz. Der von der Flüssigkeit getrennte Niederschlag wird jetzt auf dem Filter erst mit verdünntem, dann mit absolutem Alcohol ausgewaschen. Zuerst sammelt er sich auf dem Filter als zähe, zusammenballende Masse an, welche den Wandungen des Filters fest adhärirt, und das Filtriren dauert stundenlang; aber allmählig wird dieser Niederschlag immer mehr pulverartig. Das Waschen wird so lange fortgesetzt, bis eine Probe des Filtrates bei Zusatz von ammoniakalischem Bleiessig sich nicht mehr trübt. Hierauf wird der Niederschlag vorsichtig gesammelt, in destillirtem Wasser suspendirt und zur Entfernung des Bleis mit Schwefelwasserstoff behandelt. Das dabei gebildete Schwefelblei bleibt in der Flüssigkeit suspendirt, und um es zu entfernen, muss man ein wenig Alcohol hinzufügen und eventuell die Flüssigkeit auf dem Wasserbade erwärmen; dann geht die Abscheidung des Schwefelbleis und das Filtriren leicht und rasch vor sich. Das Filtrat hat eine leicht gelbliche Farbe. Um aus demselben Sapotoxin zu erhalten, verdampft man es auf dem Wasserbade fast zur Trockne und fügt zu der so erhaltenen syrupartigen, gelblichen Masse ein Gemisch aus 1 Th. absolutem Alcohol und 4 Th. Chloroform und kocht darauf das Gemisch. Der grösste Theil des Sapotoxins geht dabei in Lösung, die Salze und Farbstoffe aber bleiben ungelöst. Darauf filtrirt man heiss, kocht den erhaltenen Niederschlag wieder mit einem Gemisch von 1 Th. absolutem Alcohol und 4 Th. Chloroform aus und wiederholt diese Operation 5—6 Mal, d. h. so lange, bis Aether im Filtrat keine Trübung mehr erzeugt. Dann werden die farblosen, vollkommen durchsichtigen Filtrate gemischt, und es wird so lange Aether im Ueberschuss hinzugefügt, bis ein Niederschlag erscheint. Dieser Niederschlag, welcher flockig ist und sich in Vacuum über Schwefelsäure trocknen und darauf zu feinem weissen Pulver zerreiben lässt, ist nun die Substanz, welche Kobert

Sapotoxin nannte [1]). Sie zeigt eine fast ganz neutrale Reaction und hinterlässt beim Verbrennen fast gar keine Asche. Wenden wir uns nun zum Filtrat, welches wir aus dem ersten Niederschlage des Sapotoxins durch basisches essigsaures Blei erhalten haben, so finden wir in ihm keine Spur einer giftigen Substanz. Aus ihm stellte ich durch Fällung mit ammoniakalischer Lösung von Bleiessig ein Kohlehydrat der Quillajarinde dar, welches eine reine weisse Farbe besitzt. Dieses Kohlehydrat scheint identisch mit dem zu sein, welches Arthur Meyer [2]) in den Silenaceen entdeckt und Lactosin genannt hat.

Da, wie aus dem Obigen ersichtlich ist, die Darstellung des Sapotoxins unmittelbar aus Quillajarinde äusserst schwierig ist, viel Zeit und sehr viel Chloroform erfordert und am Ende eine so geringe Menge Sapotoxin giebt, dass 1 g bei der Darstellung in Dorpat gegen 40 Mark zu stehen kommt, so machte ich auf Anrathen Prof. Kobert's den Versuch, auf andere Weise es darzustellen. Folgende Ueberlegung führte darauf: Das von mir aus Quillajarinde dargestellte Sapotoxin war fast unlöslich in kaltem absoluten Alcohol, und da ich wusste, dass das nach der Schrader'schen Methode dargestellte Saponin nur einzig und allein den Antheil der Quillajarinde bildet, der in kaltem absoluten Alcohol vollkommen unlöslich ist, so lag die Möglichkeit nahe, dass im Schrader'schen Saponin möglicher Weise viel Sapotoxin enthalten sein könnte. Das von Gehe und von Merck in den Handel gebrachte, mit Vermeidung der Barytmethode dargestellte sogen. Saponin ist ein weisses in Wasser leicht lösliches Pulver, welches beim Verbrennen nur wenig Asche nachlässt. Nachdem ich mich von seiner giftigen pharmakologischen Wirkung an Thieren überzeugt und gefunden hatte, dass es keine Quillajasäure enthält, da es mit einem Ueberschuss von neutralem essigsauren Blei keinen Niederschlag gab, so schritt ich zur Darstellung des Sapotoxins aus demselben. — Zur wässerigen Lösung dieses Saponins fügte ich im Ueberschuss Bleiessig und verfuhr mit ihr weiter fast ganz in derselben Weise, wie ich früher beschrieben. Nachdem ich aber das Blei mittelst Schwefelwasserstoff entfernt und das Filtrat fast bis zur Trockne concentrirt hatte, kochte ich die syrupartige, weisse Masse nunmehr nur mit absolutem Alcohol aus; Chloroform dagegen wandte ich nicht an, da das Saponin des Handels keine Farbstoffe enthält, welche durch Chloroform zu beseitigen gewesen wären. Das Kochen mit Alcohol wurde auch hier so lange fortgesetzt, bis das Filtrat mit Aether keine Trübung mehr gab. Darauf wurden die alcoholischen Filtrate mit einander gemischt, und auf Zusatz von Aether schied sich das Sapotoxin aus. Auf solche Weise gelang es mir, aus Merck'schem Saponin gegen 40 % Sapotoxin zu erhalten. Bei der Verarbeitung im Grossen würde die Ausbeute vielleicht noch grösser gewesen sein. Der Rückstand bestand aus Lactosin und Salzen.

Das von mir auf diese Weise erhaltene Sapotoxin erwies sich als vollkommen identisch mit dem unmittelbar aus der Quillajarinde

---

[1]) Ich habe jetzt nach diesem Verfahren von E. Merck Sapotoxin darstellen und in den Handel bringen lassen, welches äusserst wirksam ist und den Präparaten von Pachorukow wenig nachsteht. Kobert.

[2]) Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. Bd. 17. 1884. p. 685.

erhaltenen, sowohl was die chemische Reaction, als auch die pharmakologische Wirkung auf Thiere betrifft.

Prof. Kobert hat viele Sorten von Handelssaponin untersucht, welche er theils selbst bezog, theils im pharmakologischen Institute zu Strassburg vorfand, theils von Prof. H. Köhler erbte. Die älteren Sorten verhielten sich, wie hier ausdrücklich hervorgehoben werden muss, keineswegs alle ebenso wie das Merck'sche Saponin, sondern einige enthielten überhaupt nichts Actives, andere enthielten Quillajasäure und Sapotoxin und noch andere ein Gemisch unactiven Saponins mit Sapotoxin neben stets reichlichen Mengen von Aschenbestandtheilen. Von den jetzt im Handel befindlichen Sorten scheinen das Saponin von Merck und das von Gehe auf gleiche Weise dargestellt zu sein, wenigstens fand Kobert in ihrem Verhalten keine wesentlichen Unterschiede.

III. Eigenschaften des Sapotoxins.

Das Sapotoxin ist ein weisses, undurchsichtiges, amorphes Pulver. Sein Geschmack ist anfangs milde, dann brennend und erzeugt für lange Zeit Kratzen im Halse. Sein Staub ruft, in die Nase gelangt, heftiges Niesen hervor. Erhitzt man das Sapotoxin auf Platinblech, so hinterlässt es zunächst ziemlich viel Kohle, welche nachher fast ohne Rückstand verbrennt.

Auf 150° erhitzt, färbt es sich gelbbraun. Im Wasser ist es sehr leicht löslich, ebenso in kohlensauren und Aetzalkalien; dagegen ist es im absoluten Alcohol sehr schwer löslich, leichter schon in einem Gemisch von 1 Th. absolutem Alcohol und 4 Th. Chloroform. In verdünntem Alcohol löst sich das Sapotoxin in der Wärme leicht. Kühlt man eine heisse alcoholische Lösung des Sapotoxins ab, so fällt es aus derselben in weissen flockigen Massen aus. In Methyl- und Amylalcohol ist das Sapotoxin gleichfalls sehr schwer löslich und auch weniger in starkem als in schwachem. In Aether ist es ganz unlöslich, in Chloroform nur spurweise und beim Erwärmen. Die wässerige Lösung des Sapotoxins verändert blaues Lakmuspapier kaum, es reagirt also fast neutral; beim Schütteln entsteht viel Schaum, ähnlich wie bei Seifenwasser. Noch mehr Schaum bildet sich, wenn man zu der Lösung ein kohlensaures Alkali, Aetzkali oder Aetznatron oder auch Ammoniak hinzugefügt. Je concentrirter die wässerige Lösung des Sapotoxins ist, desto mehr besitzt sie die Fähigkeit, unlösliche Pulver in sich zu suspendiren, wodurch das Filtriren bedeutend erschwert wird; so z. B. schlägt sich das Schwefelblei in einer Sapotoxinlösung erst nach langer Zeit nieder, nachdem man zuerst Alcohol hinzugefügt und die Flüssigkeit erwärmt hat. Beim Stehen in der Luft zersetzen sich die wässerigen Lösungen des Sapotoxins leicht, wobei eine reichliche Pilzbildung stattfindet. Bringt man eine concentrirte Sapotoxinlösung auf 24 Stunden in den Dialysator, in dessen äusserem Theil sich eine sehr grosse Menge von destillirtem Wasser befindet, so bleibt fast das ganze genommene Quantum des Sapotoxins in der Pergamenthülse, und nur Spuren desselben lassen sich nach der Concentration des im äussern Theil befindlichen Wassers nachweisen.

Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass das Sapotoxin zur

Reihe der sogenannten colloiden Körper gehört, die durch vegetabilische Membranen nicht diffundiren. Zugleich ersieht man daraus, dass es nicht meine Schuld ist, wenn ich den Körper nicht in Krystallen erhalten konnte; er ist eben höchst wahrscheinlich unkrystallisirbar.

Wenn man zuerst die wässerige Lösung des Sapotoxins für sich kocht und darauf bei 60—80° C. Fehling'sche Lösung dazu giesst, so verändert sich letztere nicht im Geringsten; wenn man aber vorher die Sapotoxinlösung längere Zeit mit einer verdünnten Mineralsäure gekocht hat und darauf Fehling'sche Lösung hinzusetzt, so findet sogleich eine deutliche Reduction und Ausscheidung von Kupferoxydul statt. Daraus lässt sich also der Schluss ziehen, dass Sapotoxin beim Erhitzen mit einer verdünnten Mineralsäure sich in irgend einen reducirenden Körper umwandelt oder einen solchen abspaltet. Dieser Körper ist aller Wahrscheinlichkeit nach kein Traubenzucker, sondern eine noch unbekannte Glycose, wenigstens lässt sich dies nach Analogie mit dem von Kobert untersuchten Spaltungskörper der Quillajasäure schliessen. Zugleich mit dem Zucker scheidet sich auch eine im Wasser unlösliche, weissliche Substanz ab, welche wahrscheinlich vollkommen identisch ist mit dem Körper, welcher bei der Spaltungsanalyse, sowohl des Stütz'schen Saponins als auch der Quillajasäure erscheint und vorläufig Sapogenin genannt werden mag.

IV. Reactionen des Sapotoxins.

Concentrirte Schwefelsäure löst das Sapotoxin anfangs mit gelber Farbe, welche allmählig in eine gelbrothe übergeht.

Erwärmt man diese Lösung, so wird sie anfangs roth, dann dunkelroth, darauf violett und nimmt endlich eine braune Farbe an. Fügt man Wasser in grosser Menge hinzu, so schwindet diese Färbung, und es bildet sich ein weisser Niederschlag. Vorsichtiges Zugiessen von doppeltchromsaurem Kali bildet an der Berührungsstelle einen intensiv grünen Ring, welcher später dunkler und schmutziger wird.

Rauchende Salpetersäure löst das Sapotoxin mit schwach gelblichvioletter Farbe, welche beim Erwärmen in eine schön goldgelbe Farbe übergeht. Ein Zusatz von doppeltchromsaurem Kali ruft in der Kälte gar keine Veränderung hervor, in der Wärme dagegen wird die Färbung immer dunkler und verwandelt sich zuletzt in ein ein dunkles Grün, wobei sich die Lösung trübt.

In concentrirter Salzsäure löst sich das Sapotoxin sehr leicht und vollkommen klar auf. — Beim Erwärmen wird die Flüssigkeit trübe, wobei sich ein weisser, flockiger Niederschlag abscheidet.

Doppeltchromsaures Kali erzeugt in der Kälte gar keine Veränderung, beim Erwärmen wird aber die Flüssigkeit grünlich, wobei gleichfalls ein weisser, flockiger Niederschlag erscheint.

Concentrirte Essigsäure löst Sapotoxin leicht auf und bildet beim Erwärmen der Flüssigkeit keine Trübung. Doppeltchromsaures Kali erzeugt weder in der Wärme noch in der Kälte irgend welche Veränderung.

Sowohl concentrirte als auch verdünnte Phosphorsäure lösen Sapotoxin leicht; dabei bildet sich beim Erwärmen keine Trübung.

Verdünnte Säuren lösen Sapotoxin leicht und bilden beim Kochen einen flockigen Niederschlag; eine Ausnahme macht nur die Essig- und Phosphorsäure.

Ammoniak löst Sapotoxin leicht und klar auf. Ein Zusatz von verdünnten Säuren ruft weder beim Kochen noch bei der Kälte eine Veränderung hervor.

Ebenso wie Ammoniak verhält sich auch Kali- und Natronlauge, nur nimmt die Flüssigkeit beim Erwärmen mit letzterer eine gelbliche Färbung an.

Ferrocyankaliumlösung löst Sapotoxin leicht und klar in der Kälte auf, beim Erwärmen erscheint aber eine Trübung.

Ferridcyankaliumlösung löst gleichfalls Sapotoxin schon in der Kälte leicht, beim Erwärmen aber färbt sich die Lösung dunkler.

In Jodkaliumlösung ist das Sapotoxin ohne Veränderung der Farbe leicht löslich, sowohl in der Kälte, als auch beim Erwärmen.

Pikrinsäure
Platinchlorid
Goldchlorid
Phosphormolybdänsäure
Zinnchlorür } verändern wässerige Sapotoxinlösung nicht.

Barythydrat, kalt gesättigt, giebt mit wässeriger Sapotoxinlösung einen voluminösen, weissen Niederschlag, der sowohl in verdünnter Essig- als auch Salpetersäure und in überschüssigem Sapotoxin löslich ist, nicht jedoch in überschüssigem Barytwasser.

Eisenchlorid verändert eine wässerige Sapotoxinlösung in der Kälte nicht, beim Erwärmen aber bildet sich eine Trübung.

Quecksilberchlorid verhält sich in dieser Hinsicht ebenso, wie Eisenchlorid.

Chlorzinn giebt mit Sapotoxinlösung in der Wärme einen weissen Niederschlag.

Salpetersaures Silber giebt mit Sapotoxinlösung gar keine Veränderung, auch nicht einmal beim Kochen; sobald man aber einige Tropfen Ammoniak zusetzt, nimmt die Flüssigkeit beim Kochen anfangs eine gelbbraune und nachher eine braune Färbung an.

Kaliumpermanganat wird durch Sapotoxinlösung reducirt.

Bleizucker bringt in Sapotoxinlösungen keine Fällung hervor, Bleiessig aber wohl.

Dieses sind die Reactionen, welche von mir für das Sapotoxin aufgefunden worden sind, aber sie stellen nichts Charakteristisches für dasselbe dar, da sich beim Vergleich dieser Reactionen mit denen der Quillajasäure und des käuflichen Saponins herausstellte, dass die Reactionen für die letzteren grössten Theils dieselben sind. Der Unterschied ist nur sehr gering und besteht in Folgendem:

Die Quillajasäure reagirt deutlich sauer, das Sapotoxin fast neutral, das käufliche Saponin zum grössten Theil neutral, je nach der Reinheit des Präparates. Die Quillajasäure löst sich leicht in der Kälte in absolutem Alcohol, das Sapotoxin und Saponin dagegen sind fast gar nicht in demselben löslich. Die Quillajasäure wird sowohl durch neutrales, als auch basisches essigsaures Blei gefällt, das Sapotoxin aber nur durch basisches und das Saponin je nach der Reinheit

des Präparates bald durch beide, bald nur durch das basische. Der Hauptunterschied der Quillajasäure und des Sapotoxins scheint mir aber in den verschiedenen Beziehungen dieser Substanzen zu den Eiweisskörpern und deren Derivaten zu liegen, von denen ich im Nachstehenden zu reden haben werde.

V. Verhalten des Sapotoxins zu Eiweiss und Blut.

Schon im Jahre 1874 sprach Schmiedeberg[1]) die Vermuthung aus, dass das Saponin auf das Körpereiweiss einwirken müsse, indem er sagte: „Das Saponin scheint die Eiweisskörper des lebenden Organismus ähnlich wie ein stärker einwirkendes chemisches Agens zu verändern, obwohl es sich sonst chemisch sehr indifferent verhält. Es muss die Aufgabe künftiger Untersuchungen sein, solche Beziehungen des Saponins zu den Eiweisskörpern festzustellen und die Eigenschaften der ersteren aufzusuchen, von welchen die letzteren abhängig sind."

Diese Veränderung der Eiweisskörper bei der Einwirkung des Saponins auf dieselben haben schon Schwanert und Przybyszewski[2]) gesucht, aber ihre Untersuchungen blieben resultatlos. In seiner mehrfach erwähnten Arbeit spricht Kobert[3]) bei der Betrachtung der durch die Quillajasäure veränderten Organe und deren Theile, als auch des Blutes die Meinung aus: „dass die Quillajasäure ein Protoplasmagift ist, welches die verschiedensten Gewebe des Körpers bei directem Contact selbst in nur ½ %iger Lösung in ihrer Vitalität schädigt." Er sagt dann weiter: „Es lag daher nahe zu versuchen, ob Eiweiss durch die Quillajasäure in seiner Zusammensetzung verändert, coagulirt oder sonstwie modificirt wird. Es gelang mir jedoch weder beim Serumeiweiss noch beim Hühnereiweiss, irgend welche Veränderung nachzuweisen. — Die Einwirkung scheint eben lediglich darin zu beruhen, dass lebendes Protoplasma in todtes umgewandelt wird." Kobert hat dies mit Rücksicht auf minimale Mengen geschrieben, denn concentrirtere Lösungen als 1 %ige hatte er aus Mangel an Material meist nicht zur Verfügung. Ich erhielt jedoch theils von ihm, theils als Nebenproduct der Sapotoxindarstellung jetzt viel reichlichere Mengen von Quillajasäure und so bekam ich bessere Resultate als er.

Während ich nämlich mit der Veränderung des Blutspectrums durch diese Substanzen beschäftigt war, stiess ich auf folgende bemerkenswerthe Erscheinung. Nimmt man 1 ccm defibrinirtes Blut, verdünnt es mit 100 ccm einer 0,75 %igen Kochsalzlösung, giesst dann von diesem Gemisch gleiche Theile in drei ganz gleich grosse Probirgläschen und fügt zum einen von ihnen ein gewisses, nicht zu kleines Quantum Sapotoxin, zum andern ebenso viel Merck'sches Saponin und zum dritten ein gleiches Quantum Quillajasäure, so wird in den beiden ersten Probirgläschen die Flüssigkeit sogleich in Folge der Auflösung der rothen Blutkörperchen vollkommen durchsichtig und dabei zur

---

1) Archiv f. experiment. Path. u. Pharmak. Bd. 1. p. 384.

2) Einige Versuche über die äusserliche Wirkung des Saponins. Inaug.-Dissert. Greifswald 1875 und Archiv f. experiment. Path. u. Pharmak. Bd. 5. 1876. p. 137.

3) l. c. p. 259.

spectroskopischen Untersuchung gut geeignet, während im dritten Gläschen, welche Quillajasäure enthält, die Flüssigkeit nicht nur nicht durchsichtig wird, sondern es bildet sich im Gegentheil eine Trübung aus, welche immer intensiver und zuletzt sogar milchartig wird. Dabei nimmt man im letzten Gläschen die Bildung von Flocken wahr, welche nach einiger Zeit am Boden sich niederschlagen und über sich eine vollkommen durchsichtige Schicht farbloser Flüssigkeit hinterlassen, welche nicht mehr die charakteristischen Absorptionsstreifen des Blutfarbstoffes aufweist. Filtrirt man diese durchsichtige Flüssigkeit vom Niederschlag ab und untersucht sie auf Eiweiss, so findet man keine Spur davon. Nach mehrmaliger Wiederholung dieses Versuches erhielt ich immer ein und dasselbe Resultat, während bei Anwendung geringerer Mengen oder verdünnter Lösungen allerdings, wie in Kobert's Versuchen, nur Auflösung der rothen Blutkörperchen erfolgt. Daraus zog ich den Schluss, dass die Quillajasäure in concentrirter Lösung im Stande ist, die Eiweisskörper des Blutes zu fällen und seinen Farbstoff zu zerstören. Darauf brachte ich defibrinirtes Blut und Kochsalzlösung in einem anderen Verhältnisse zusammen und zwar 1 ccm Blut auf 50 ccm Kochsalzlösung und 1 ccm auf 25 ccm Kochsalzlösung und fügte zu jedem Gläschen ein gleiches Quantum Sapotoxin, Merck'sches Saponin und Quillajasäure, wie im ersten Fall, und erhielt dasselbe Resultat. Natürlich gelingt der Versuch auch ohne Kochsalz, wenn man nur genügende Mengen von Quillajasäure zur Verfügung hat.

Aus diesen Versuchen lässt sich schliessen, dass in den Fällen, wo die Eiweissmenge im Verhältniss zur Quillajasäuremenge eine verhältnissmässig geringe war, die von mir benutzte Quantität Quillajasäure schon hinreichte, um nicht nur die rothen Blutkörperchen zu lösen, sondern auch das im Blute enthaltene gelöste Hämoglobin und Eiweiss zu fällen; in den Fällen aber, wo die Eiweissmenge eine grössere war, reichte dieselbe Quantität Quillajasäure nur zur Lösung der rothen Blutkörperchen hin. Dass diese meine Schlussfolgerung richtig war, habe ich dadurch bewiesen, dass durch Hinzufügen von noch etwas Quillajasäure zu diesen Proben nun eine vollständige Eiweissfällung erzielt wurde.

Ferner stellte ich ähnliche Versuche mit in Wasser gelösten Peptonen und zwar echten Pancreaspeptonen und deren Vorstufen, den Albumosen, an. Auch hier fand ich, dass die Fällung derselben eine so vollständige war, dass ich im Filtrat keine Reaction mehr auf Peptone mit Kupfer erhielt. Die Quillajasäure gehört also zu den wenigen Substanzen, welche Peptone fällen.

Endlich nahm ich zu meinem Versuch eiweisshaltigen Harn und fand hier Folgendes: Giesst man zu gewöhnlichem eiweisshaltigem Harn eine concentrirte Lösung von Quillajasäure, so verändert sich ersterer gar nicht, dagegen tritt sogleich eine Fällung des Eiweisses selbst bei gewöhnlicher Temperatur ein, wenn man vorher dem Harn auch nur einen Tropfen verdünnter Essigsäure hinzugesetzt hat. Das Eiweiss wird dabei so vollständig gefällt, dass beim Erhitzen des Harns nach dem Abfiltriren nicht die geringste Trübung mehr eintritt. Auch Controllversuche mit normalem Harn wurden von mir ausgeführt, doch

fand hierbei keine Veränderung mit dem Harn statt. Eine solche Wirkung der Quillajasäure auf das Eiweiss des Harns kann meiner Meinung nach, falls die Quillajasäure en gros dargestellt und daher billig wird, als ausgezeichnetes und bequemes Reagens zur qualitativen Eiweissbestimmung des Harns in der Praxis dienen. Vielleicht lassen sich auch die an Quillajasäure reichen „Saponinrückstände“ der Fabriken dazu verwenden.

Ehe ich in der Betrachtung der Wirkungen des Sapotoxins aufs Blut fortfahre, sei es mir verstattet, zwei russische darauf bezügliche Arbeiten zu referiren, welche selbst in der die Saponinlitteratur erschöpfenden Arbeit von Kobert nicht berücksichtigt und wohl überhaupt noch nie in der deutschen Litteratur besprochen worden sind.

Die erste ist die Arbeit von Dr. Fedotow, „Materialien zur Erklärung der Wirkung des Saponins auf den thierischen Organismus“. Inaug.-Dissert. Kiew 1875. Der Verfasser, welcher die vor ihm gemachten Versuche von Pelikan, H. Köhler und anderen controllirt hat, kommt zu folgenden Resultaten, die mit einem von Trommsdorf bezogenen, unzweifelhaft stark sapotoxinhaltigen Saponinpräparate gewonnen wurden.

a) Man hat zwei Wirkungsarten des Saponins zu unterscheiden: eine primäre oder directe und eine secundäre oder indirecte in Folge der Veränderung des Blutes.

b) Das Saponin reizt heftig die Gewebe. Mit denselben in Contact gebracht, ruft es localen Schmerz, Entzündung, ja Necrose hervor.

c) Die letale Dosis des Saponins ist bei den verschiedenen Thieren verschieden und hängt von der Art und Weise ab, wie man das Mittel dem thierischen Organismus einverleibt. Unmittelbar ins Blut eingeführt, tödten einen Hund schon 0,05 g, ein Kaninchen 0,02 g, eine Katze circa 0,02 g. Bei subcutaner Injection stirbt ein Hund von 0,1—1,0 g, eine Katze schon von 0,05 g, Kaninchen vertragen wiederholte Injectionen von 0,05—0,1 g und kommen mit einer tiefen Localnecrose davon. Bei Einführung des Giftes in den Magen vertragen Kaninchen dasselbe bis 1,5 g und mehr ohne Schaden; bei Katzen und Hunden aber ist die Wirkung ganz unbedeutend, da bei ihnen Erbrechen eintritt.

d) Der Tod der Thiere tritt bei jeder Art der Application in Folge von Asphyxie ein. Bei schnellem Einführen der Substanz unmittelbar ins Blut tritt der Tod plötzlich ein in Folge von Athmungsstillstand. Folglich wirkt das Saponin hauptsächlich auf das Athmungscentrum. Herzstillstand tritt immer erst nach Aufhören der Athmung ein.

e) Das Saponin verändert insofern das Blut, als es die rothen Blutkörperchen auflöst und ihnen dadurch die Fähigkeit benimmt, Sauerstoff aufzunehmen und an den Organismus abzugeben.

f) Die Lähmung oder wenigstens Abschwächung der Function der sensiblen und motorischen Nerven, wie sie bei Fröschen während der letzten Periode der Einwirkung des Saponins auftritt, ist auf die Wirkung des veränderten Blutes auf das Centralnervensystem zu beziehen.



g) Durch unmittelbare Application von Saponin auf den Muskel verliert letzterer seine elektrische Erregbarkeit und wird sehr bald starr.

h) Auf den Blutdruck hat das Saponin eo ipso fast gar keinen Einfluss. Eine Veränderung des Blutdruckes tritt nur vor dem Tode auf und ist dann eine Folge des chemisch veränderten Blutes.

i) Das Saponin erhöht die Reizbarkeit des Nervus vagus, daher kommt es in der ersten Periode der Wirkung auch zu Herzverlangsamung. Die Beschleunigung des Herzschlages aber beim Erscheinen der Dyspnöe ist das Resultat der veränderten Athmung.

k) Die wesentlichste Wirkung des Saponins besteht im Allgemeinen in der chemischen Veränderung des Blutes, des Muskel- und Nervengewebes.

l) Therapeutische Anwendung kann also das Saponin nach dem Obenerwähnten nicht haben, da seine für den thierischen Organismus schädlichen Eigenschaften allzu gross sind.

Die zweite russische Arbeit über Saponin ist die von Dr. Scherschenewitsch, „Ueber die Wirkung des Chlorals, Chloroforms und Saponins auf die rothen Blutkörperchen". Inaug.-Dissert. Petersburg 1881.

In dieser Arbeit bestätigt der Verfasser die Ansicht Fedotow's über die schädliche Wirkung des Saponins auf das Blut und gelangt endlich gleichfalls zum Resultat, dass das Saponin hauptsächlich ein Blutgift sei.

Nach dieser litterarischen Abschweifung kehre ich zu weiteren Blutversuchen zurück.

Giesst man in ein Probirgläschen ein wenig defibrinirtes, mit 0,75 %iger Kochsalzlösung versetztes Blut und fügt dann eine Sapotoxinlösung hinzu, so tritt sogleich eine charakteristische Veränderung im Blute auf; es wird lackfarbig und eigenthümlich dunkel. Um nun festzustellen, was im gegebenen Falle mit dem Blute vorgeht, verfuhr ich auf folgende Weise: Zuerst nahm ich einen Tropfen Froschblut, und nachdem ich ihn mit einem Tropfen 2 %iger Sapotoxinlösung versetzt hatte, beobachtete ich das Blut unter dem Mikroskop. Dabei bemerkte ich stets, dass in ihm nur noch die Kerne der Blutkörperchen zu sehen waren, während die Stromata derselben gleichsam verschwunden waren. Dieses Verschwinden des Stromas trat so rasch ein, dass es mir schwer wurde, die Stadien zu verfolgen, welche die rothen Blutkörperchen in Berührung mit dem Sapotoxin bis zum Verschwinden des Stromas durchmachten. Um nun diesen Process in allen seinen Stadien zu verfolgen, bediente ich mich folgender Methode: Von einem lebenden Frosche werden einige Tropfen Blut mit 0,75 %iger Kochsalzlösung direct gemischt und ein Tropfen der Mischung auf den Objectträger gebracht, welcher durch einen schmalen Streifen Filtrirpapier der Quere nach in zwei Hälften getheilt ist, so dass der Blutstropfen dem Streifen dicht anliegt. Darauf wurde das Deckgläschen so aufgelegt, dass der Papierstreifen auch dieses in zwei Hälften theilte, auf deren einer sich das Blut befand. Nun wurde das Deckgläschen mit Wachs auf dem Objectträger befestigt. Auf diese Weise hat man im Gesichtsfelde den Papierstreifen und auf dessen einer Seite die unveränderten Blutkörperchen. Lässt man nun von der andern Seite her unter das Deckgläschen einen Tropfen Sapotoxinlösung zufliessen,

so mischt sich derselbe mit dem Blute nur sehr allmählig durch den Papierstreifen, und man kann dann leicht und bequem die allmählige Veränderung der rothen Blutkörperchen verfolgen. In Berührung mit Sapotoxin werden sie nun anfangs heller, durchsichtiger, quellen auf, und ihr Stroma verschwindet endlich ganz, es bleiben nur die Kerne zurück. In einigen Fällen konnte man ausserdem noch beobachten, dass die Kerne schärfer contourirt erschienen und gleichsam von einem kaum merklichen Hof umgeben waren. Was die weissen Blutkörperchen betrifft, so vermochte ich an ihnen nichts Besonderes zu entdecken. Auch Kobert sah sie nach Quillajasäurezusatz unverändert bleiben. Diese Angaben beziehen sich natürlich nur auf die Form derselben; die Beeinflussung ihrer Lebensfähigkeit wurde nicht untersucht. — Aus diesen Beobachtungen lässt sich der Schluss ziehen, dass das Sapotoxin gleich dem Aether, Chloroform und den Salzen der Gallensäuren die rothen Blutkörperchen leicht löst. Dasselbe thut auch, wie aus den Arbeiten von Fedotow und Scherschenewitsch zu ersehen ist, das Saponin und nach Kobert die Quillajasäure. Da ich nun weiter erfahren wollte, wie gross die lösende Kraft des Sapotoxins zu den Blutkörperchen ist, und ob in dieser Hinsicht zwischen ihm, dem Saponin von Merck, Christophsohn und der Quillajasäure ein Unterschied existirt, so stellte ich eine Reihe von vergleichenden Versuchen mit diesen Substanzen an Blut an, und zwar auf folgende Weise: Für jede von diesen Substanzen wurden mehrere gleichgrosse Probirgläschen genommen, in jedes von diesen zuerst 1 ccm defibrinirtes Blut, dann 18 ccm 0,75 %iger Kochsalzlösung gebracht und endlich je 1 ccm der genannten Substanzen in verschiedener Concentration hinzugefügt. Jedes Gläschen wurde darauf tüchtig umgeschüttelt, damit sich der Inhalt gut mische, und dann ruhig stehen gelassen. Zur Controlle befand sich immer daneben ein Probirgläschen mit einem Gemisch von 19 ccm 0,75 %iger Kochsalzlösung und 1 ccm defibrinirten Blutes, aber ohne Zusatz der genannten Substanzen. Dabei ergaben sich folgende Resultate:

a) Sapotoxin.

			Absolute Giftmenge in Grammen.	Verhältniss des Giftes zur Lösung.	Zeitdauer bis zur völligen Auflösung.
Glas	I	enthielt	0,0200	1 : 1000	nach 1 Min.
„	II	„	0,0100	1 : 2000	„ 2 „
„	III	„	0,0050	1 : 4000	„ 5 „
„	IV	„	0,0025	1 : 8000	nach einigen
„	V	„	0,0020	1 : 10000	Stunden.

b) Merck'sches Saponin.

Glas	I	enthielt	0,0200	1 : 1000	nach 1½ Min.
„	II	„	0,0100	1 : 2000	„ 3 „
„	III	„	0,0050	1 : 4000	„ 6 „
„	IV	„	0,0025	1 : 8000	nach einigen
„	V	„	0,0020	1 : 10000	Stunden.

c) Christophsohn'sches Saponin.

		Absolute Giftmenge in Grammen.	Verhältniss des Giftes zur Lösung.	Zeitdauer bis zur völligen Auflösung.
Glas I	enthielt	0,0200	1 : 1000	nach 10 Min.
„ II	„	0,0100	1 : 2000	„ 25 „
„ III	„	0 0050	1 : 4000	„ 40 „
„ IV	„	0,0025	1 : 8000	nach einigen Stunden.
„ V	„	0,0020	1 : 10000	

d) Quillajasäure.

Glas I	enthielt	0,0200	1 : 1000	nach 5 Min.
„ II	„	0,0100	1 : 2000	„ 49 „
„ III	„	0,0050	1 : 4000	„ 2 St.
„ IV	„	0,0025	1 : 8000	nach mehreren Stunden ist das Serum roth gefärbt.
„ V	„	0,0020	1 : 10000	

Wenn man diese Tabelle betrachtet, so sieht man, dass die lösende Kraft aller angewandten Substanzen recht gross ist. Noch bei einer Verdünnung von 1 : 10000 lösen sie die rothen Blutkörperchen vollkommen, nur bei der Quillajasäure ist diese Löslichkeit im letzten (V) Probirgläschen keine vollkommene mehr, aber auch hier ist das sich absetzende Serum deutlich roth gefärbt. Eine solche unvollkommene, also nur partielle Auflösung erfolgt noch bei viel stärkerer Verdünnung, wurde aber von mir nicht näher untersucht. Was die Zeit betrifft, in welcher die rothen Blutkörperchen sich vollkommen in den verschiedenen Probirgläschen lösen, so ist sie, wie man sieht, verschieden. Am schnellsten wirkt Sapotoxin, dann folgt Merck'sches Saponin und endlich das Christophsohn'sche Saponin und die Quillajasäure.

Es entsteht nun die Frage, was mit dem ausgeschiedenen Farbstoffe des Blutes weiter geschieht, ob es unverändert bleibt, oder gleichfalls irgend welche Veränderung eingeht? Um diese Frage zu lösen, untersuchte ich das Spectrum eines so veränderten Blutes. Dazu nahm ich 1 ccm defibrinirtes Blut und versetzte es mit 100 ccm 0,75 %iger Kochsalzlösung. Von diesem Gemisch goss ich vollkommen gleiche Quantitäten in gleich grosse, hermetisch verschlossene, bis zum Rande gefüllte Fläschchen. Ein solches Fläschchen diente mir zur Controlle, zu den andern aber goss ich noch gleich grosse Mengen von den zu untersuchenden Substanzen von gleicher Concentration. In den Fläschchen 1 und 2, welche Sapotoxin (1) und Saponin (2) enthielten, trat sogleich eine vollkommene Lösung der rothen Blutkörperchen ein, und die Flüssigkeit wurde vollständig durchsichtig; im Fläschchen aber, welches Quillajasäure (3) enthielt, wurde die Flüssigkeit in Folge der Eiweissfällung trübe, und man konnte sie nicht mehr direct spectroskopiren. Als ich darauf das Blut des Fläschchens 1 untersuchte, fand ich folgendes: Die beiden für Oxyhämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen wurden allmählig immer schmäler und verschwanden endlich nach einigen Minuten ganz, ohne dass statt ihrer das Spectrum des redu-

cirten Hämoglobins auftrat. Es war jetzt vielmehr gar kein Absorptionsspectrum vorhanden. Oeffnete ich nun dies letztere Fläschchen, schüttelte es einige Zeit mit Luft und liess es darauf stehen, so zeigte das Blut trotzdem auch jetzt keine Absorptionsstreifen. — In dem Fläschchen 2, welches Saponin enthielt, waren die Streifen noch nach einigen Stunden deutlich sichtbar; endlich waren im Fläschchen 3 (Quillajasäure) die Absorptionsstreifen im Filtrate gleichfalls vollständig verschwunden.

Dieser letztere Versuch wurde mit concentrirter Quillajasäure angestellt, wodurch das Eiweiss des Blutes und sein Hämoglobin ganz vollständig gefällt wurden. Verdünnte Quillajasäure dagegen macht das Blut bei derselben Kochsalzverdünnung vollkommen durchsichtig, indem sie die rothen Blutkörperchen auflöst und das Spectrum zeigt die charakteristischen Oxyhämoglobinstreifen, welche sogar beim längeren Stehen nicht verschwinden.

Auf Grundlage des Obenerwähnten glaube ich, dass sowohl Sapotoxin, als auch die Quillajasäure und folglich auch das Saponin des Handels thatsächlich zu den heftigen Giften des Blutes gerechnet werden müssen, da sie die rothen Blutkörperchen energisch auflösen und das Oxyhämoglobin verändern, wodurch sie ihnen die Fähigkeit nehmen, Sauerstoff aufzunehmen und dem Organismus abzugeben und dadurch Asphyxie bewirken. Mit Hülfe der Blutgasanalyse dürften hier vielleicht wichtige weitere Resultate zu gewinnen sein. Ich gedenke darüber weiter zu arbeiten.

VI. Ueber die Wirkungen des Sapotoxins bei intravenöser Application.

Um die Wirkung des Sapotoxins bei unmittelbarer Einfuhr ins Blut zu untersuchen, benutzte ich Katzen, Hunde und Kaninchen. Das Gift wurde bei kleineren Thieren in die Vena jugul. ext., bei grösseren in eine Hautvene der Extremitäten eingeführt. Bei diesen Experimenten hatte ich den Zweck, sowohl die vitalen als auch die postmortalen Erscheinungen zu studiren und die minimalste letale Dosis festzustellen.

Beim Durchlesen der Protokolle, welche weiter unten angeführt sind, sehen wir, dass sowohl die vitalen als auch die postmortalen Erscheinungen nicht in allen Fällen dieselben waren; sie hingen vielmehr von der Menge des Giftes ab.

1. In den Fällen, in welchen die einmalige Dosis viel grösser gegriffen war, als zur Tödtung des Thieres erforderlich (I, II, XXVIII) [1]) war, erfolgte der Tod fast momentan, nach ein oder zwei Minuten. Vorher kam es zu Krämpfen; die Athembewegungen sistirten, während das Herz noch einige Zeit zu schlagen fortfuhr. Die in solchen Fällen ausgeführte Section ergab keine grob anatomischen Veränderungen der Organe, sondern nur Zeichen der Erstickung: Ueberfüllung des rechten Herzens von flüssigem, dunklem Blute, Ecchymosen im Endocard und

[1]) Die Zahlen beziehen sich auf die Nummern der Versuchsprotokolle.



in den Lungen. Der Tod trat in diesen Fällen in Folge der Lähmung der Centralorgane und zwar zunächst in Folge der Respirationslähmung ein.

Irgend welche Veränderungen des Verdauungstractus waren nicht zu constatiren, da zu ihrem Zustandekommen Zeit erforderlich ist, welche hier aber nicht vorhanden war.

2. In anderen Fällen, wo die Dosis kleiner als vorhin, aber auch noch verhältnissmässig gross war (III, IV, V, VI, VII, IX, XI, XXIV), wo die Thiere aber noch einige Stunden am Leben blieben, traten folgende Erscheinungen ein: Gleich nach der Application des Giftes zeigten die Thiere eigentlich nichts Auffallendes, es sei denn, dass sie etwas ruhiger wurden als vor der Injection. Später verloren sie den Appetit, nahmen die ihnen gereichte Nahrung nicht zu sich, hatten aber grosses Durstgefühl. Erbrechen beobachtete ich mit Ausnahme eines Falles (XI) gar nicht, was mir deshalb bemerkenswerth erscheint, weil Kobert bei Einführung von Quillajasäure ins Blut in den meisten derartigen Fällen ein ziemlich starkes Erbrechen gewöhnlich beobachtete. Dasselbe muss ich in Betreff der Durchfälle erwähnen.

Noch später wurden die Thiere traurig, apathisch, lagen ruhig in ihrem Käfig und reagirten sowohl beim Anrufen, als auch beim Berühren nur sehr schwach. Endlich entwickelte sich Schwäche in den Extremitäten, welche immer zunahm, so dass die Thiere, auf die Beine gestellt, umfielen. Die Athmung anlangend, blieb sie anfangs ganz normal, und nur gegen das Ende hin traten Athembeschwerden auf: Die Inspiration wurde tiefer, zeitweilig trat Athmungsstillstand auf; die Pausen wurden immer länger und endlich hörte das Athmen ganz auf. Am Pulse waren anfangs auch keine Veränderungen wahrzunehmen, später wurde er unregelmässig, aussetzend, endlich kaum fühlbar, fadenförmig. Das Herz setzte nach Aufhören der Athmung seine Thätigkeit noch einige Zeit fort. Der Blutdruck blieb anfangs, selbst bei grossen Dosen, unverändert, und fing allmählig nur kurz vor dem Tode zu sinken an. Krämpfe traten auch nur kurz vor dem Tode auf (XXIV).

Bei der Section findet man in solchen Fällen ausser den Zeichen der Erstickung schon auffallendere Veränderungen, welche das Herz und mehr oder weniger den ganzen Verdauungstractus betreffen. Das Herz findet sich in solchen Fällen überfüllt von dunklem, flüssigem Blute. Dabei ist das rechte Herz blutreicher als das linke. Am Peri- und Endocardium finden wir in den meisten Fällen Ecchymosen verschiedener Grösse, ja in einzelnen Fällen grosse Blutaustritte in der Herzsubstanz selbst (IX, XXVIII). An den Herzklappen sind in vielen Fällen sulzige, fibrinöse, sogar knötchenartige, nicht abwischbare, frische Auflagerungen[1]) vorhanden (V, VI, VII, IX, XI, XXVIII). Auf das Vorhandensein einer frischen fibrinösen Endocarditis, welche auch Kobert bei Quillajasäurevergiftung beobachtet hat, müssen wir um so grösseres Gewicht legen, als bei den früheren Beobachtern, wie Fedotow, welcher Saponin intravenös injicirte, davon nichts

[1]) Es ist mir wohl bekannt, dass ältere derartige Processe bei Hunden häufig vorkommen und gar keine Bedeutung haben; ich habe mich nach Möglichkeit vor dieser Verwechslung gehütet.

erwähnt wird; und doch tritt diese Erscheinung schon nach einigen Stunden und bei verhältnissmässig nicht sehr grossen Dosen von Sapotoxin auf. Der Herzmuskel zeigt keine bemerkenswerthen Veränderungen. Die Lungen sind eher blutarm zu nennen, sie sind meistentheils von subpleuralen Ecchymosen verschiedener Grösse bedeckt. Das Parenchym ist überall lufthaltig. Die Trachea und die Bronchen zeigen eine leichte Gefässinjection. Die Milz erweist sich in allen Fällen makroskopisch unverändert, der Blutgehalt ist normal, oder eher sogar subnormal. Die Nieren zeigen in den meisten Fällen auch keinerlei Veränderungen, nur in einzelnen Fällen (VI, IX) sind sie mehr oder weniger hyperämisch und in einem Falle (XI) fanden sich Hämorrhagien in der Corticalsubstanz. Die Harnblase enthält in den meisten Fällen nur eine geringe Menge einer ganz klaren oder leicht getrübten, gelblichen, aber niemals blutigen Flüssigkeit. Die Schleimhaut derselben zeigt in einzelnen Fällen (V, VI, VII, IX, XI, XXIV) kleinere Blutaustritte. Die Schleimhaut des Magens ist in den meisten Fällen (V, VI, VII, IX, XI, XXIV) ebenfalls mit Hämorrhagien, welche meist auf der Höhe der Falten sitzen, durchsetzt. Der Mageninhalt ist gering an Menge, flüssig, gelblichbraun oder blutig. Der Darm zeigt in seinen einzelnen Abtheilungen Veränderungen verschiedenen Grades. Er ist meistentheils mehr oder weniger contrahirt. Seine Wandungen sind verdickt, die Schleimhaut ödematös. In einzelnen Abschnitten ist die Darmwand hyperämisch und zeigt sehr zahlreiche Ecchymosen und grössere Hämorrhagien. Die letzteren sitzen vornehmlich subserös und sind am meisten ausgesprochen im Rectum und in der Gegend der Bauhin'schen Klappe; in einem Falle waren sie sogar über die Mucosa des ganzen Darmtractus ausgebreitet (XXIV). Im Rectum sind diese Hämorrhagien bandförmig angeordnet, mit der Längsaxe des Darmes parallel und auf der Höhe der Falten sitzend. Die Schleimhaut des Dünndarmes ist mit einer schmierigen, gelblichbraunen Masse bedeckt, welche mikroskopisch eine grosse Menge schollenartig desquamirten Epithels zeigt, so dass oft ganze Zotten abgestossen sind (VII). Der Darminhalt war meist flüssig, breiig, von gelblichbrauner Farbe und in einigen Fällen (IX, XI) sogar blutig. Im Rectum finden sich am häufigsten harte Kothballen. Die Gefässe der Serosa zeigen in den meisten Fällen eine starke Hyperämie. Die Mesenterialdrüsen sind in fast allen Fällen geschwellt, von dunkelrother Farbe und zeigen mehr oder weniger stark ausgesprochene Hämorrhagien. In einzelnen Fällen finden sich solche Hämorrhagien auch im Pancreas (IX, X, XXIV). Die Leber zeigt makroskopisch keine Veränderungen, nur ist ihr Blutgehalt grösser als normal (V, VI, IX, XXIV). Serös blutiges Exsudat, welches Fedotow in der Bauchhöhle fand, konnte ich in keinem Falle nachweisen.

Das Blut war ausnahmslos sowohl im Herzen, als auch in den grossen Gefässen vollständig flüssig, theerartig, hellte sich beim Stehen an der Luft nicht auf, ein Zeichen, dass es die Fähigkeit, Sauerstoff aufzunehmen, vielleicht verloren hatte. In der Rumpfmusculatur fanden sich keine Veränderungen.

3. Wenn wir jetzt unsere Aufmerksamkeit auf die Gruppe von Fällen richten, wo die Thiere das Gift ebenfalls in mehr als tödtlicher Dose erhielten, wo sie aber einen Tag oder sogar mehrere (VIII, X)

am Leben blieben, so finden wir, dass sowohl die vitalen als auch die postmortalen Erscheinungen im grossen Ganzen dieselben waren, nur dass die postmortalen verhältnissmässig stärker ausgesprochen waren. Was die nächste Todesursache in allen angeführten Fällen der beiden letzten Gruppen anlangt, so ist sie einerseits in den bedeutenden Veränderungen des Magendarmtractus und des Herzklappenapparates, andererseits in der Asphyxie, worauf sowohl die vitalen als die postmortalen Erscheinungen hinweisen, zu suchen.

4. Fassen wir jetzt die letzte Gruppe von Fällen ins Auge, wo die Menge des eingeführten Giftes die minimalste letale Dosis darstellte (XII, XIII) und zwar $^1/_2$ mg pro Kilo Körpergewicht und die Thiere daher stets mehrere Tage lebten, so finden wir hier, dass die Thiere in den ersten Tagen nichts Auffallendes zeigten, am dritten Tage aber traurig wurden, nichts frassen, die Augen trübe wurden. Es stellte sich Epiphora ein, später zeigte sich Eiterung im Auge. Die Thiere wurden immer schwächer und schwächer, und endlich trat der Tod unter Collapserscheinungen ein. Die Section ergab in diesen Fällen nichts Charakteristisches. Hier müssen wir annehmen, dass nur die empfindlichsten Elemente des Körpers, wie Kobert sich ausdrückt: „die Zellen der wichtigsten Gehirnganglien bei tagelangem Kreisen des Giftes im Blute alterirt und schliesslich gelähmt werden.“ Thiere, welche weniger als $^1/_2$ mg pro Kilo Körpergewicht ins Blut erhielten, blieben, ohne irgend welche Störung gezeigt zu haben, am Leben.

Nachdem ich nun die minimalste letale Dosis des Sapotoxins bei unmittelbarer Einführung desselben ins Blut festgestellt und von dessen ausserordentlicher Giftigkeit mich überzeugt hatte, führte ich auch einige derartige Experimente mit dem Saponin von Merck aus. Ich führe von diesen Experimenten nur eines an (XV), da sie alle mehr oder weniger einander gleich waren. Wie aus dem Protokoll zu ersehen ist, waren sowohl die vitalen, als die postmortalen Erscheinungen ähnlich wie beim Sapotoxin, was auch nicht Wunder nehmen kann, da ja Sapotoxin der Hauptbestandtheil von diesem Saponin ist.

Ausgehend von der von Prof. Kobert festgestellten Thatsache, dass die Quillajasäure beim Behandeln mit Baryt ihre giftigen Eigenschaften ganz verliert, kochte ich das Sapotoxin mit Baryumhydrat und führte das so bearbeitete Gift, nach Entfernung des Baryts mit Schwefelsäure [1]), in die Blutbahn in ziemlich grossen Dosen ein. In dem einen Falle, in welchem das Kochen nur 1 Stunde dauerte und nie bis zur Trockene fortgesetzt wurde (XVII), lebte das Thier einen ganzen Tag, eine im Vergleich mit Sapotoxin ziemlich lange Zeit. Die Section ergab in diesem Falle aber noch dieselben Veränderungen, wie beim Sapotoxin. In dem zweiten Falle (XVIII), wo die Dosis ebenfalls sehr gross war, wo aber das Kochen $3^1/_2$ Stunden dauerte und mehrmals bis zur Trockene fortgesetzt wurde, blieb das Thier, ohne irgend welche Krankheitserscheinungen zu zeigen, am Leben.

Aus diesen Experimenten dürfen wir den Schluss ziehen, dass wie die Quillajasäure so auch das Sapotoxin beim Kochen mit Aetzbaryt seine giftigen Eigenschaften mehr oder weniger vollständig verliert. Dasselbe kann ich in Betreff des Christoph-

[1]) Kohlensäure genügt zur gänzlichen Beseitigung des Baryts nicht.



sohn'schen, nach der Barytmethode dargestellten Saponins sagen (XXI, XXII). Es erwies sich, obwohl es ja im Stande ist, noch recht energisch Blutkörperchen aufzulösen, hier als ganz ungiftig.

Aber nicht nur das Kochen mit Aetzbaryt allein übt diese Wirkung auf das Sapotoxin aus; dasselbe Resultat erhielt ich vielmehr auch beim Kochen mit Aetznatron, wobei ich es zum Versuch mit verdünnter Salzsäure nachher neutralisirte. Das Thier blieb bei verhältnissmässig grosser Dosis auch in diesem Falle (XIX) am Leben.

Ich kochte nun das Sapotoxin für sich $1^1/_2$ Stunden lang in wässeriger Lösung und injicirte es darauf einem Thiere (XX), aber es traten dieselben Erscheinungen wie beim ungekochten Sapotoxin auf.

Es folgt daraus, dass nicht das Kochen allein für sich die giftigen Eigenschaften des Sapotoxins ändert, sondern nur das Kochen mit Aetzbaryt oder mit Aetzalkalien.

Endlich injicirte ich auch das Lactosin, um die physiologische Wirkung desselben kennen zu lernen; aber das Thier blieb, ohne krankhafte Erscheinungen gezeigt zu haben, am Leben. Das Lactosin ist also ungiftig, was übrigens auch schon Kobert gefunden hat.

VII. Ueber die Wirkung des Sapotoxins bei Application per os.

Nachdem ich die Wirkung des Sapotoxins bei seiner directen Einführung ins Blut genügend geprüft hatte, machte ich einige Versuche, bei denen ich den Thieren das Sapotoxin per os beibrachte (XXV, XXVI, XXVII); dabei zeigte sich folgende bemerkenswerthe Erscheinung: So sehr das Sapotoxin giftig wirkt, wenn es unmittelbar ins Blut gelangt, ebenso wenig zeigt es eine Wirksamkeit, wenn es in den Magen gelangt. Zu meinen Experimenten nahm ich vornehmlich Hunde und brachte ihnen bald das alcoholische Extract von Cortex Quillajae in Form von Pillen, bald das Decoct desselben vermittelst einer Schlundsonde in den Magen. Das reine Sapotoxin kam anfangs nicht in Anwendung, da ich davon wenig hatte, doch enthielten die genannten Präparate dasselbe in sehr activer, wenn auch nicht in reiner Form. In allen Fällen zeigte sich als erste Erscheinung bei Hunden gleich nach Einführung der Substanz wiederholtes Erbrechen, worauf die Thiere sich beruhigten. — Dieses Erbrechen müssen wir natürlich durch die heftige locale Reizung der Magenschleimhaut erklären. — Nur in einem Falle (XXVI) erkrankte das Thier, welches sich anfangs augenscheinlich erholt hatte, am 3. Tage an eiteriger Conjunctivitis, nachdem es vorher traurig geworden war und nichts gefressen hatte. Am 5. Tage starb es, und die Section ergab im Allgemeinen dieselben Resultate wie bei der intravenösen Injection. Da das Erbrechen bei meinen Beobachtungen eine sehr unangenehme Complication war, denn fast die ganze Menge des eingeführten Giftes wurde dabei wieder erbrochen, nahm ich meine Zuflucht zu solchen Thieren, bei denen kein Erbrechen auftritt. Ich nahm nämlich einen ziemlich grossen Hasen und führte ihm mittelst Katheters eine concentrirte Lösung von reinem Sapotoxin (0,39 g) in den Magen ein. Während der 3 Tage nach der Einführung des Giftes zeigte der Hase nicht die geringste Veränderung. Am Ende des 3. Tages brachte ich

ihm nochmals 0,814 g reines Sapotoxin bei; aber auch das wirkte nicht im Geringsten. Darnach nahm ich grosse Frösche und führte ihnen mit einer Spritze concentrirte Sapotoxinlösung in den Magen ein. Sie machten heftige Brechbewegungen, öffneten weit und häufig das Maul, als ob sie das ihnen beigebrachte Gift von sich geben wollten; doch beruhigten sie sich nach einigen Minuten und blieben am Leben und gesund.

Nur in einem Falle (XLVI), wo das Quantum eingeführten Giftes verhältnissmässig gross war (0,04 g), trat nach 45 Minuten eine Schwächung der Reflexe auf und hörten darnach die willkürlichen Bewegungen auf. — Bei der Section erwies sich der Magen hyperämisch und die Wandungen des Duodenums waren ihrer ganzen Dicke nach von Hämorrhagien durchsetzt.

Aus diesen angeführten Versuchen ersehen wir, dass das Sapotoxin, in den Magen gebracht, gleich der Quillajasäure in der Mehrzahl der Fälle selbst bei relativ grossen Dosen nur eine locale Reizung mit nachfolgendem Erbrechen hervorruft, jedoch keineswegs ins Blut übergeht und allgemeine Vergiftungserscheinungen bewirkt. Das Nichtresorbirtwerden wird vielleicht dadurch bedingt, dass das gesunde Epithel des Darmtractus für das Gift, welches ja ein Colloidkörper ist, impermeabel sich verhält. Das Gift kann daher vom Darmcanal aus erst Allgemeinerscheinungen machen, wenn die Schleimhaut nach langem Contact mit demselben arrodirt oder zufällig catarrhalisch verändert ist.

Ferner führte ich Decoctum Corticis Quillajae in den Mastdarm ein (XXV), aber auch hier nahm ich ausser einer localen Reizung, welche beim Hunde einige Ausleerungen und ziemlich heftigen Tenesmus bewirkte, keine anderen Erscheinungen wahr: der Hund war einige Tage traurig, frass nichts, kehrte aber bald darauf zum normalen Zustande zurück.

Weder der Magen, noch der Dünndarm oder Dickdarm resorbiren also, solange sie gesund sind, das Sapotoxin.

VIII. Folgeerscheinungen bei subcutaner Sapotoxininjection.

Da aus dem oben Gesagten erhellt, dass das Sapotoxin äusserst schwer diffundirt, so muss man auch a priori erwarten, dass es, unter die Haut gebracht, gleichfalls anfangs nur eine locale Wirkung haben wird und dann erst langsam in den Organismus übergeht und hier allgemeine Erscheinungen hervorruft. Diese Voraussetzung wird in der That bestätigt.

1. Zu diesen Experimenten nahm ich zunächst Frösche und brachte denselben verschiedene Mengen von Sapotoxin unter die Rückenhaut. Hierbei stellte es sich heraus, dass erst bei einer Dosis von 20 mg schnell deutliche Vergiftungserscheinungen auftreten. Bald nach der Injection einer solchen Dosis (XXIX) verliert der Frosch an dieser Stelle die Sensibilität, so dass er hier auf Kneifen nicht mehr reagirt; kneift man dagegen die Extremitäten, so macht er heftige Sprünge. Dieser Verlust der Sensibilität breitet sich immer weiter und weiter aus, so dass nach einigen Minuten schon die ganze Haut insensibel

erscheint. — Die willkürlichen Bewegungen hören dabei gleichfalls auf, doch contrahiren sich die Muskeln der Extremitäten bei Reizung mit dem electrischen Strom. Zuletzt tritt Herzlähmung ein. — Die Section zeigt keine Veränderungen.

Nachdem ich so wahrgenommen, dass die Reflexe bei der subcutanen Injection bald abnehmen, so wollte ich jetzt genauer sowohl die Dosis, als auch die Zeit, in welcher diese Abnahme und endlich der vollständige Verlust eintreten, bestimmen. Dabei bediente ich mich, wie Fedotow, der Methode von Türk-Setschenow.

Um dieses zu bestimmen, nahm ich sehr verdünnte Schwefelsäure (5 Tropfen concentrirter Schwefelsäure auf 30 ccm Wasser), stellte anfangs fest, nach wie viel Schlägen des Metronoms der Frosch beide Extremitäten aus der Flüssigkeit zieht und beobachtete darauf, nachdem ich unter die Haut einer Extremität Sapotoxinlösungen von verschiedener Concentration gebracht hatte, den Unterschied in der Zeit zwischen dem Herausziehen des intacten und des injicirten Fusses. Bringt man einem Frosch (XXXVI) 0,01 g Sapotoxin unter die Haut des einen Fusses und taucht denselben nach einer Minute in die Schwefelsäure, so reagirt der Frosch mit diesem Bein gar nicht, während er den anderen Fuss sogleich herauszieht. Dasselbe nahm ich bei 0,005 g Sapotoxin wahr (XXXVII). Selbst bei nur 0,0025 g Sapotoxin (XXXVIII) bemerkt man sehr bald einen Zeitunterschied im Herausziehen beider Extremitäten; nach 3 Minuten Einwirkung zieht der Frosch den injicirten Fuss gar nicht mehr aus der Flüssigkeit heraus. In allen Fällen aber treten bei electrischer Reizung des vergifteten Beines sogleich heftige Muskelcontractionen auf.

In dem ersten von diesen Fällen beobachtete ich den Frosch 2 Tage lang, konnte aber eine Wiederkehr der Sensibilität im injicirten Fusse nicht constatiren. Der Frosch zog denselben vielmehr dauernd im Springen wie gelähmt nach sich. Die Injectionsstelle schien angeschwollen und geröthet und nach etwa 50 Stunden trat der Tod ein. Bei der Section erschienen die Muskeln an der Injectionsstelle leicht geröthet. Weiter fand sich Stillstand des Herzens in Diastole und Blutreichthum der Unterleibsorgane.

2. An warmblütigen Thieren habe ich nur eine subcutane Injection mit Sapotoxin ausgeführt, da das Thier sich fürchterlich quälte. Die Katze (XXIV), bei der ich die Injection ausführte, zeigte sehr bald an der Injectionsstelle erhöhte Sensibilität, wurde traurig und frass nicht. Am 3. und 4. Tage sind die Erscheinungen dieselben, jedoch stärker ausgeprägt. Am 5. Tage fühlt man an der Injectionsstelle Fluctuation und dabei heftige Schmerzen. Am 6. Tage stirbt die Katze. Die Section zeigt an der Injectionsstelle einen grossen Abscess. Der Darmtractus war im Grossen und Ganzen normal; nur hier und da fanden sich einzelne kleine Hämorrhagien. Der Panniculus adiposus war fast völlig geschwunden.

Zum Vergleich führte ich neben den Sapotoxininjectionen auch einige Injectionen mit Quillajasäure, mit Merck'schem und Christophsohn'schem Saponin, natürlich immer mit frisch bereiteten möglichst bacterienfreien Lösungen[1]), aus. Die Resultate waren hier im All-

[1]) Es fällt mir nicht ein, auf die Frage, ob ohne Bacterien eine Eiterung möglich ist, durch meine Versuche eine definitive Antwort geben zu wollen.

gemeinen dieselben, wie beim Sapotoxin. Ein Unterschied zeigte sich nur in der Zeit, nach welcher die Wirkungen des Giftes eintraten: am raschesten wirkte Sapotoxin, dann das Merck'sche Saponin, darauf die Quillajasäure und endlich am langsamsten das Christophsohn'sche Saponin.

Was die percutane Wirkung des Sapotoxins betrifft, so habe ich bei Versuchen an mir selbst nichts Besonderes constatiren können. Ich nahm nämlich stark concentrirte Lösungen von Sapotoxin und rieb lange die Haut damit, doch war das Resultat negativ.

Die Resorption des Sapotoxins bei subcutaner und percutaner Application ist also eine unvollkommene und langsame; bei der subcutanen Beibringung treten ausserdem heftige locale Reizerscheinungen auf.

IX. Wirkung des Sapotoxins auf das Herz.

Nachdem ich so mit den gebräuchlichen Applicationsmethoden des Sapotoxins zu Ende gekommen bin und seine Wirkung auf den Organismus im Allgemeinen mehr oder weniger einer Betrachtung unterzogen habe, erübrigt es noch, seine Wirkung auf die verschiedenen Organe oder Organsysteme zu besprechen.

Ich will hier mit dem Herzen beginnen, da dieses Organ eines der wichtigsten und der Einwirkung des Giftes, wie schon oben erwähnt, am meisten zugänglich ist. Die Experimente in dieser Hinsicht habe ich vornehmlich an Fröschen ausgeführt.

Schon bei der subcutanen Injection sahen wir hier (XXIX) nach einigen Minuten eine allmählige Verlangsamung der Herzschläge bis zum vollkommenen Stillstand des Herzens in der Diastole eintreten. Um diese Veränderung der Herzthätigkeit genau zu untersuchen, verfuhr ich auf folgende Weise. Einem Frosch wurde nach Wegnahme des Sternums der Herzbeutel vorsichtig geöffnet (XXXIII) und nach Verlauf von einigen Minuten die Zahl der Herzschläge in der Minute bestimmt; dann wurden verschiedene Mengen Sapotoxin unter die Rückenhaut gebracht und sowohl die Zeit, wann die Wirkung eintrat, als auch der Charakter der veränderten Herzthätigkeit beobachtet. Schon 5 Minuten nach der Injection einer grösseren Dosis von Sapotoxin (0,04 g) sehen wir, dass die Zahl der Herzcontractionen sich um die Hälfte vermindert und auch ihr Charakter auffällig geändert hat. Die Diastole des Herzens dauert abnorm lange und ist sehr stark ausgeprägt; darauf folgt eine kurze, aber ziemlich kräftige Systole u. s. w. Im Laufe der Zeit nehmen die diastolischen Pausen und die Herzverlangsamung immer mehr zu und das Herz stellt endlich seine Thätigkeit vollkommen ein und zwar im Stadium der Diastole.

Ferner brachte ich Fröschen Sapotoxin von verschiedener Concentration in die Bauchhöhle (XXXIV), nachdem ich vorher den Herzbeutel eröffnet und die Zahl der Herzcontractionen bestimmt hatte. Darauf traten im Allgemeinen dieselben Erscheinungen auf, wie bei der subcutanen Injection, doch noch auffälliger und rascher.

Die Versuche müssten zu diesem Behufe mit den grössten Cautelen wiederholt werden.



Nachdem ich endlich die Herzthätigkeit bei der Application des Giftes in die Bauchhöhle und subcutan beobachtet, schien es mir von Interesse, zu erforschen, was geschehen werde, wenn man das Gift direct auf den Herzmuskel applicirt. Dazu nahm ich wiederum Frösche (XXXV), legte das Herz bloss und applicirte direct auf den Herzmuskel ein Spürchen Sapotoxin in Substanz in verschiedener Menge. Fast im Moment der Application des Giftes zuckt der Frosch heftig zusammen und das Herz steht in der Diastole still, welche in diesem Falle sehr lange dauert. Dann folgt eine kurze, aber sehr kräftige Systole. Nach ca. ¹/₈ Stunde fängt das Herz wieder an regelmässig zu arbeiten, die Häufigkeit der Herzcontractionen in der Minute nimmt allmählig zu. An der Applicationsstelle erscheinen am Herzen rothe Flecke, im Uebrigen aber ist das Herz mehr oder weniger blass.

Am allerbesten aber lässt sich die durch Sapotoxin veränderte Herzthätigkeit am herausgeschnittenen Herzen mittelst des sogen. Williams'schen Apparates beobachten. Die von mir benutzte Durchströmungsflüssigkeit war ein Gemisch aus 1 Th. defibrinirtem Blute und 4 Th. 0,75%iger Kochsalzlösung. Mit dieser Flüssigkeit durchströmte ich das Herz so lange, bis seine Arbeit und sein Rhythmus regelmässig und sich gleichbleibend geworden waren; dann erst durchströmte ich das Organ mit einer Flüssigkeit, welche ausser den oben erwähnten Bestandtheilen noch Sapotoxin von verschiedener Concentration enthielt.

Wie aus dem Protocoll XLIX ersichtlich, bewirkten 3 mg Sapotoxin, mit 25 ccm der genannten Flüssigkeit vermischt, schon nach 2 Minuten ein vollständiges Erlöschen der Herzthätigkeit. Schon etwas früher contrahirten sich nur noch die Vorhöfe, während der Ventrikel bereits in Diastole still stand. Der Herzmuskel zeigte, ohne etwa zerrissen zu sein, starke Blutdurchlässigkeit. Dieselben Erscheinungen zeigen die Protokolle XLVII und XLVIII, wo die Menge des angewandten Sapotoxins ein wenig grösser war. Wenn wir uns endlich zu Protokoll L wenden, so sehen wir, dass, nachdem in Folge des Giftes eine Verminderung der Anzahl und der Kraft der Contractionen des Herzens eingetreten war, es dennoch gelang, diese letztere als auch die Zahl der Herzcontractionen wieder fast auf die Norm zu erheben, wenn von Neuem normale Flüssigkeit durch das Herz durchströmt.

Aus dem oben Angeführten ist deutlich ersichtlich, dass das Sapotoxin sowohl bei directer Application auf den Herzmuskel als auch beim Durchströmen des Herzens mit vergiftetem Blute nach einiger Zeit eine Lähmung desselben bewirkt, und zwar aller Wahrscheinlichkeit nach in Folge von chemischer Veränderung des Herzmuskels. Diese letztere Annahme ist deshalb wahrscheinlich, da bei der mikroskopischen Untersuchung eines so vergifteten Herzens wir ziemlich bedeutende Veränderungen der Muskelsubstanz an demselben vorfinden. Die Querstreifung ist an vielen Stellen unsichtbar, aber auch die Form der einzelnen Muskelfasern ist verändert, sie zeigen einen mehr welligen Verlauf. — Eine gleichzeitige Affection der Herzganglien mag auch bestehen, konnte aber nicht exact nachgewiesen werden.

Nachdem ich in dieser Weise die Wirkungen des Sapotoxins auf das Herz untersucht, unterliess ich auch hier nicht einige vergleichende Experimente anzustellen mit Quillajasäure, Merck'schem und Christoph-

sohn'schem Saponin (LI, LII, LIII, LIV, LV, LVI, LVII), mit Sapotoxin, welches vorher mit Baryt und Aetznatron behandelt war, und endlich auch mit Lactosin. Aus diesen Vergleichsversuchen ergab sich, dass auch hier, wie bei den übrigen Experimenten, die heftigste Wirkung das Sapotoxin zeigt (0,003 g : 25 ccm Normalflüssigkeit), dann erst das Saponin von Merck (0,006 g : 25 ccm Normalflüssigkeit) und endlich die Quillajasäure (0,016 g).

Was das Christophsohn'sche Saponin, das Lactosin und das mit Baryt und Aetznatron behandelte Saponin betrifft, so zeigen diese letzteren, wie aus den Protokollen zu ersehen ist, fast gar keine Wirkung.

X. Wirkung des Sapotoxins auf die Körpermusculatur.

Da das Sapotoxin, wie aus dem vorhergehenden Capitel ersichtlich ist, den Herzmuskel verändert und ihn lähmt, so musste nothwendig die Frage entstehen, ob das Sapotoxin auch auf die übrige Körpermusculatur ähnlich einwirkt.

Um diese Frage zu beantworten, stellte ich folgende Experimente an Fröschen an. Ich präparirte an beiden Extremitäten (XXXIX) die Mm. gastrocnemii frei und spritzte, nachdem ich ihre Erregbarkeit geprüft hatte, in die Substanz des einen Muskels einige minimale Tröpfchen concentrirter Sapotoxinlösung. Dabei stellte es sich heraus, dass der Muskel sogleich nach der Application sich contrahirte, wachsartig und hart wurde, an Stelle der Injection sich eine tellerförmige Vertiefung bildete, und dass seine Erregbarkeit an der Injectionsstelle herabgesetzt war. Nach einigen Minuten hatte der ganze Muskel seine Erregbarkeit fast völlig eingebüsst; es contrahirten sich nur noch einige Muskelbündel normal, andere dagegen nicht. Bei der mikroskopischen Untersuchung eines solchen Muskels fand ich auch hier die Querstreifung an einigen Stellen geschwunden und die Muskelfibrillen zeigten nicht mehr den normalen geraden Verlauf. Ferner (XL) nahm ich gleiche Muskeln von vollkommen gleicher Länge und tauchte den einen von ihnen in 0,75 %ige Kochsalzlösung, den anderen in 4 %ige Sapotoxinlösung. Auch hier fand ich, dass der erstere von ihnen weder seine Form verändert, noch seine electrische Erregbarkeit eingebüsst hatte, während der andere sogleich blass und hart wurde und seine electrische Erregbarkeit verlor.

Dasselbe, nur langsamer, trat auch in 0,75 %iger Sapotoxinlösung ein.

Es kann also keinem Zweifel unterliegen, dass das Sapotoxin die Muskelsubstanz aller quergestreiften Muskeln in ihrer Vitalität schädigt, ja sie abtödtet.

XI. Wirkung des Sapotoxins auf die motorischen Nerven.

Legen wir uns nun die Frage vor, wie wirkt das Sapotoxin auf die Nerven? Was die sensibeln betrifft, so haben wir schon bei der subcutanen Injection an Fröschen gesehen, dass die Sensibilität zuerst an der Injectionsstelle verloren geht, und dass dieser Verlust sich allmählig über die ganze Körperoberfläche ausbreitet. Was die Wirkung

auf die motorischen Nerven betrifft, so habe ich in dieser Hinsicht folgende Beobachtung gemacht.

Wenn man einem Frosche (XLI) beide Nn. ischiadici frei präparirt, dann ihre electrische Erregbarkeit prüft und darauf unter die Haut des einen Fusses eine mehr oder weniger concentrirte Sapotoxinlösung bringt und hierauf wieder ihre Erregbarkeit prüft, so stellt es sich heraus, dass auf der Seite, wo die Injection stattfand, die Erregbarkeit der Nerven schon nach sehr kurzer Zeit herabgesetzt und nach einigen Minuten vollkommen geschwunden ist. Entfernt man nun an diesem Fusse die Haut und prüft unmittelbar die Reizbarkeit der Muskeln, so nimmt man wahr, dass dieselbe noch einige Zeit besteht, nachdem die Reizbarkeit des Nerven der betreffenden Seite schon geschwunden ist; bald aber sinkt auch die Erregbarkeit des Muskels und schwindet endlich vollkommen.

Aus Versuchen letzterer Art können wir mithin den Schluss ziehen, dass bei der subcutanen Injection zuerst die sensibeln, dann die motorischen Nerven und zuletzt endlich die Muskeln selbst ihre Erregbarkeit einbüssen.

Hierbei fragt sich aber weiter, was denn zuerst afficirt wird, der Stamm des Nerven oder seine feinsten Verzweigungen und Endigungen. Um diese Frage zu beantworten, verfuhr ich auf folgende Weise. Ich präparirte wiederum die Nn. ischiadici (XLII) frei und isolirte sie durch Glasplättchen von den benachbarten Muskeln, prüfte darauf zuerst ihre electrische Erregbarkeit und brachte dann unter die Haut des einen Fusses eine Lösung von Sapotoxin. Nachdem ich mich überzeugt hatte, dass auf der injicirten Seite die Erregbarkeit des Nervenstammes schon ganz geschwunden war, durchschnitt ich diesen Nerv und reizte jetzt bald sein peripheres, bald sein centrales Ende electrisch. Nun trat bei Reizung des peripheren Endes im entsprechenden Fusse nicht die geringste Spur einer Contraction ein; bei Reizung des centralen Endes aber erfolgten Bewegungen im anderen, gesunden Fusse.

Daraus schloss ich, dass anfangs nur die Nervenendigungen afficirt werden, während der Stamm noch unverändert bleibt.

Dies ist auch erklärlich, da zuerst das afficirt wird, was am ehesten mit dem Gifte in Berührung kommt; in diesem Falle also zuerst die sensibeln Nerven, dann die feinsten Verzweigungen der motorischen, hierauf der Muskel an der Einwirkungsstelle des Giftes und endlich der Stamm der gemischten Nerven. Dass letzterer auch in der That der Einwirkung des Giftes unterliegt, lässt sich aus folgendem Versuche ersehen (XLIII): einem Frosche werden beide Nn. ischiadici frei präparirt und am Beckenausgange durchschnitten. Darauf werden beide Hinterfüsse in der Gegend des unteren Drittheils des Oberschenkels abgeschnitten. Beide Unterschenkel werden nun in eine 0,75 %ige Kochsalzlösung gebracht, von den dazu gehörigen Nerven aber wird der eine gleichfalls in 0,75 %ige Kochsalzlösung gebracht, der andere aber in eine Sapotoxinlösung, und nun wird ihre electrische Erregbarkeit geprüft. Die Nerven und Muskeln des Fusses, welche in Kochsalzlösung liegen, reagiren lange; der Nerv des anderen Fusses aber, welcher in Sapotoxinlösung liegt, reagirt schon nach einigen Minuten nur sehr schwach und verliert bald darauf seine Erregbarkeit vollkommen.

Diesen letzteren Versuch machte ich auch mit Quillajasäure, mit Merck'schem und Christophsohn'schem Saponin. Die Resultate waren im Allgemeinen dieselben, nur stellte sich ein Unterschied in der Schnelligkeit der Wirkung heraus. Es trat die Wirkung bei Sapotoxin nach 8 Minuten, bei der Quillajasäure nach 14 Minuten, beim Merck'schen Saponin nach 9 Minuten und beim Christophsohn'schen nach 21 Minuten ein.

Das Sapotoxin ist also sowohl für die motorischen als die sensibeln Nerven ein Gift, welches nicht nur die Endigungen, sondern auch die Stämme lähmt.

Auf die Lähmung der sensibeln Nerven beim Frosch ist die unglückliche Empfehlung des Saponins als locales Anästheticum durch Pelikan[1]) zu beziehen.

XII. Wirkung des Sapotoxins auf Gehirn und Rückenmark.

Bevor wir auf die Wirkung des Sapotoxins auf das Centralnervensystem eingehen, müssen wir vor Allem einige Bemerkungen über die Untersuchungsmethoden selbst vorausschicken. Diese sind zwar bei Fedotow angegeben, aber nicht klar genug dargestellt. Ich verfuhr auf folgende Weise:

Bei der Untersuchung der Wirkung des Sapotoxins auf das Rückenmark (XLIV) legte ich bei einem Frosch die Rückenmarkshöhle in der Lendengegend vorsichtig frei. Darauf entfernte ich die Dura mater, so dass das Rückenmark in einer gewissen Ausdehnung vollkommen freilag. Bei diesen Experimenten wurden gewöhnlich zwei Frösche in der genannten Weise operirt. Dem einen von ihnen wurde aufs Rückenmark ein Spürchen Sapotoxin in Pulverform gestreut, der andere wurde zur Controlle gelassen. Im ersten Falle nahm man schon nach einigen Minuten an allen Muskeln des Frosches ein fibrilläres Zucken wahr, welches sich einige Male wiederholte und mit clonischen Krämpfen abwechselte. Zuerst geht die Sensibilität an den hinteren und dann auch an den vorderen Extremitäten verloren, doch reagiren die Muskeln der Extremitäten auf electrische Reizung anfangs noch gut. Erst nach einiger Zeit tritt Lähmung der Extremitäten ein. Bei dem Frosche aber, welchem kein Sapotoxin applicirt war, traten auch im Verlauf von einigen Tagen nicht die geringsten Veränderungen auf.

Bei der Operation am Gehirn (XLV) schnitt ich, um eine Verletzung der grossen Blutgefässe zu vermeiden, aus den Schädeldecken ein kleines Dreieck aus, dessen Basis durch eine Linie gebildet wird, welche die Mitte beider Augenhöhlen verbindet und dessen Spitze nach vorn in der Mittellinie liegt. Dann wurde die Dura mater vorsichtig geöffnet und aufs blossliegende Gehirn Sapotoxin gestreut. Auch hierzu wurden zwei Frösche benutzt; der eine zur Controlle, der andere zum Experiment. Der erstere zeigte im Laufe einiger Tage nicht die geringste Veränderung, der letztere aber wies folgende Symptome auf: 5 Minuten nach der Application des Sapotoxins war der Frosch schon

[1]) Die betreffenden Citate siehe bei Kobert l. c. p. 254.



vollkommen regungslos, die Reflexerregbarkeit hatte aufgehört und nur der electrische Strom rief Zuckungen in den Extremitäten hervor. Das Herz erschien bei Eröffnung der Brusthöhle stark geröthet und machte lange diastolische Pausen.

Sind diese Versuche auch nicht ganz einwandsfrei, so fallen sie doch mit indifferenten Salzen und Giften, welche nicht specifisch das Nervensystem lähmen, ganz anders aus, so dass ich glaube berechtigt zu sein daraus zu schliessen, dass das Sapotoxin für alle Theile des Nervensystems ein heftiges Gift ist.

XIII. Ueber die therapeutische Verwendbarkeit der Quillajarinde.

Während ich mich mit den verschiedenen Applicationsmethoden und der Wirkungsweise des Sapotoxins auf den Organismus im Allgemeinen und auf seine Organe und Organsysteme im Speciellen beschäftigte, schenkte ich, wie das Obige zeigt, meine Aufmerksamkeit auch der Quillajasäure. Ueberall, wo es möglich war, führte ich vergleichende Untersuchungen zwischen beiden Glycosiden aus.

Aus diesen Untersuchungen und Beobachtungen habe ich geschlossen, dass sowohl das Sapotoxin, als auch die Quillajasäure in reinem Zustande zu den heftigsten Giften gehören und besonders dann, wenn sie direct dem Blute zugeführt werden. Ich habe aber gleichfalls constatirt, und auch Kobert hat dies gesehen, dass diese Substanzen, auf die unverletzte Schleimhaut gebracht, in der Mehrzahl der Fälle nur locale Reizung äussern, in Folge dessen sie im verdünnten Zustande doch zu therapeutischen Zwecken Verwendung finden könnten. Da aber diese Substanzen, wie schon oben erwähnt, einerseits äusserst theuer, andererseits aber auch beide in der Quillajarinde enthalten sind, so sind die Präparate dieser äusserst wohlfeilen Drogue dem reinen Sapotoxin und der Quillajasäure vorzuziehen.

Schon im Jahre 1885 [1]) lenkte Professor Kobert die Aufmerksamkeit der Praktiker auf die Präparate der Quillajarinde und empfahl sie sehr warm an Stelle der Präparate der Radix Senegae, welche bekanntlich als Expectorans allgemein im Gebrauch sind. Erstlich wies er nach, dass die wirksamen Bestandtheile der Senega in den verschiedenen Handelssorten sehr variiren, während nach seinen Untersuchungen die Bestandtheile der Quillajarinde an Menge sich immer gleich bleiben und 5 Mal reichlicher vorhanden sind, als in der Radix Senegae. Ausserdem enthält die Quillajarinde viel mehr Zucker und entbehrt der Substanz, welche der Senega den äusserst unangenehmen Geschmack verleiht. Ferner kam er auf Grund zahlreicher Beobachtungen zu folgenden Resultaten:

1. Die Präparate der Quillajarinde werden von Patienten besser vertragen, als gleichstarke aus Senega.

2. Die expectorirende Eigenschaft der Quillaja steht nach Beobachtungen an Kranken mit den verschiedensten Brustaffectionen zweifellos fest.

---

[1]) Centralblatt für klin. Medicin. 1885. Nr. 30 und The Practitioner. 1886. Jan. p. 19.



3. Die Quillaja ruft nur selten Erbrechen und Durchfall hervor.

Auf Grundlage dieser Beobachtungen von Kobert untersuchte Goldschmidt[1]) in demselben Jahre die Wirkung der Quillaja in 30 Fällen. Diese Fälle waren äusserst mannigfaltig: sie betrafen einerseits solche Patienten, welche eine grosse Menge Secret expectorirten, andererseits aber auch solche, welche nur sehr schwer und wenig expectorirten.

Goldschmidt wandte die Präparate der Quillaja in allen diesen Fällen mit grossem Erfolge an und gelangte zu dem Resultat, dass die Quillaja durch Hervorrufen des Hustenreizes einerseits die Expectoration befördert und daher bei grosser Ansammlung des Sputums angewendet werden kann; andererseits aber schafft sie Erleichterung beim Expectoriren, indem sie das Secret verdünnt und auf diese Weise seine Herausbeförderung erleichtert. Ferner sagt er, dass die Ammoniakalien, das Apomorphin, die Ipecacuanha und Senega bei längerem Gebrauch und in grösseren Dosen häufig Verdauungsstörungen verurschen, was er bei Anwendung der Quillaja nicht bemerkt hat.

Im Jahre 1886 stellte man auch in Russland klinische Versuche mit den Präparaten der Quillajarinde an. Namentlich ist hier Maslowsky[2]) zu nennen. Dieser Verfasser hat in 12 verschiedenen Fällen von Brustkrankheiten das von Kobert empfohlene Decoctum Corticis Quillajae angewendet und dieselben Resultate erhalten, wie Kobert und Goldschmidt. Nur räth er, das Mittel in denjenigen Fällen nicht anzuwenden, wo Hämoptoë oder Anlage dazu vorhanden ist, da in solchen Fällen diese sich gewöhnlich verstärkt.

Auf Grundlage dieser Beobachtungen entschloss auch ich mich, während ich mich mit der Untersuchung der Bestandtheile der Quillajarinde beschäftigte, im Dorpater Hospital als stellvertretender Assistent eine Reihe von Untersuchungen an Kranken mit Quillajarinde anzustellen. Ausser den 14 Beobachtungen, die ich am Ende meiner Arbeit anführe, habe ich noch einige in der Stadtpraxis theils selbst, theils mit Hilfe von Dr. Tufanow gemacht. In allen diesen von mir beobachteten Fällen gelangte ich zu denselben Resultaten, wie die früheren Beobachter. — Unter diesen 14 angeführten Fällen waren 5 Emphysematiker (LVIII, LIX, LXV, LXVI, LXIX), 3 Phthisiker (LXI, LXIV, LXVIII), 2 Pneumoniker (LXII, LXVII), 2 Kranke mit Bronchitis chronica (LXIII, LXXI), 1 Fall von Bronchitis acuta (LXX) und 1 Fall von Bronchitis putrida (LX). In allen diesen Fällen wandte ich ein und dasselbe Präparat an, nämlich: Inf. Cort. Quillajae 5,0 : 200,0, Tincturae Opii simpl. 2,0, Syr. simpl. 20,0. 2stündlich 1 Esslöffel. — In einigen von diesen Fällen wandte ich auch Vergleichs halber an: Inf. Radicis Senegae 15,0 : 150,0, Syr. simpl. 20,0. 2stündlich 1 Esslöffel, sowie in noch andern nur Opium resp. Morphium ohne das Expectorans. In einem Falle (LXV), wo ich die Senega verschrieb, klagte der Patient über heftiges Kratzen in der Kehle und starken Husten, in einem andern (LIV) war die Wirkung zwar sehr gut, doch klagte der Patient über den unangenehmen Geschmack der Senega. In den meisten von den Fällen jedoch, wo ich Inf. Cort. Quillajae verordnet

[1]) Münchener med. Wochenschrift. Nr. 48. 1885.
[2]) Quillaja Saponaria als Expectorans. Russkaja Medicina. 1886. Nr. 36.



hatte, wirkte dasselbe als ein sehr gutes Expectorans und zeigte sonst keine üblen Nebenwirkungen. Nur in den Fällen (LX, LXI), wo Hämoptoë vorhanden war, konnte die Quillaja nicht in Anwendung gebracht werden, da sie die Hämoptoë verstärkte. Endlich hatte im Falle LVIII das Inf. Cort. Quillajae keine günstige Wirkung und musste durch Inf. fol. Digit. ersetzt werden, da in diesem Falle die Herzschwäche sehr gross war und durch Digitalis gehoben werden musste.

Jedenfalls geht aus diesen Versuchen hervor, dass die unangenehmen Eigenschaften des Quillajadecoctes nicht stärker sind als die des Senegadecoctes, die angenehmen, resp. die therapeutisch verwendbaren dagegen wohl. Ich glaube daher, dass sich Kobert um die Armenpraxis ein unbestreitbares Verdienst erworben hat, als er die pharmakotherapeutische Benutzung der Quillajarinde einführte.

XIV. Versuchsprotokolle.

1. Versuche mit intravenöser Application.

Nr. I. Einer Katze von 1330 g wurde in die Vena jugularis 0,1 g Sapotoxin, in 4 ccm Wasser gelöst, injicirt. 2 Minuten nach der Injection Krämpfe. Das Herz arbeitet sehr rasch, Herzschlag ist aber sehr klein, kaum fühlbar; die Athmung sistirt. Sogleich Eröffnung der Brusthöhle: Das Herz arbeitet anfangs noch sehr rasch; dann werden die Herzschläge langsamer; schliesslich contrahiren sich nur die Vorhöfe, während die Ventrikel still stehen.

Section. Das rechte Herz ist mit dünnflüssigem Blute erfüllt, das linke gleichfalls, aber in viel geringerem Grade. Im rechten Herzen unter dem Endocard einzelne kleine Ecchymosen. Lungen und andere Organe zeigen keine merkbare Veränderung.

Nr. II. Einem Kaninchen von 1330 g wurden in die Vena jugularis 0,04 Sapotoxin injicirt. Gleich nach der Injection einige Zuckungen in den Extremitäten; bald darauf Stillstand zuerst der Athmung und dann auch des Herzens.

Section. Herz in Diastole, schlaff, mit flüssigem, dunklem Blut gefüllt. Lungen zeigen einzelne Hämorrhagien.

Nr. III. Einem Kater von 2520 g wurden um 5½ Uhr Abends 0,008 Sapotoxin in die linke Vena jugularis injicirt. Um 7 Uhr Abends ist das Thier traurig, matt und will nicht fressen. In der Nacht stirbt es.

Section um 10 Uhr des folgenden Morgens. Das Herz mit dunklem, flüssigem Blut gefüllt, besonders stark rechts; in demselben keine Blutgerinnsel und keine Ecchymosen. Die Lungen emphysematös aufgetrieben, zeigen an ihrer unteren Fläche einzelne kleine Ecchymosen. Im Darm, etwas unterhalb des Duodenums, findet man kleine Ecchymosen, sonst nirgends. Die Mesenterialdrüsen vergrössert und in ihrer Umgebung das Gewebe ecchymosirt. Die anderen Organe zeigen nichts Auffallendes.

Nr. IV. Eine Katze von 1920 g bekommt in die rechte Vena jugularis um 12 Uhr 10 Minuten 0,006 g Sapotoxin in 3 ccm Wasser. Um 3 Uhr Nachmittags stirbt sie.

Section. Das rechte Herz mit dunklem, flüssigem Blute gefüllt, links fast kein Tropfen. Das Pericard und Endocard sind glänzend, nur an einzelnen Stellen des ersteren, nämlich im Sulcus transversus, befinden sich zwei etwa bohnengrosse Ecchymosen. Auch im linken Ventrikel unter dem Endocard befinden sich solche. Die Lungen sind polsterartig aufgetrieben, von mässigem Blutgehalte; an ihrer Oberfläche einzelne Ecchymosen. Die Trachea zeigt keine Veränderungen. Magen, Darm und Harnblase sind unverändert. Die Mesenterialdrüsen vergrössert und dunkelroth gefärbt. Milz und Nieren normal. Leber ist stark dunkel gefärbt, von mässigem Blutgehalte. Gallenblase enthält normale Galle.

Nr. V. Einem grossen Kater, 2700 g schwer, wurden um 1 Uhr Nachmittags in die rechte Vena jugularis 0,006 g Sapotoxin, in 2 ccm Wasser gelöst, injicirt. Um 3 Uhr Nachmittags liegt das Thier ruhig im Käfig, geniesst das ihm dargebotene Futter nicht, sondern trinkt nur; ist ein wenig apathisch. Wenn man es anrührt, giebt es ein Gewimmer von sich; aus dem Käfig herausgelassen, läuft das Thier, ist aber matt. Die Athmung weist nichts Abnormes auf. — Um 8 Uhr Abends ist das Thier noch mehr apathisch; aus dem Käfig gezogen, läuft es nicht mehr, sondern liegt. Auf die Füsse gestellt, legt es sich sogleich nieder. Es trinkt nur. In der Nacht tritt der Tod ein.

Section am folgenden Tage um 10 Uhr. Die Todtenstarre ist sehr stark ausgeprägt. Bei der Eröffnung der Brusthöhle collabiren die Lungen stark. Herzbeutel leer. Ecchymosen am Herzen nirgends vorhanden. Das rechte Herz schlaff, angefüllt mit schwarzem, flüssigem Blute, ohne Gerinnsel. Der linke Ventrikel ist fast leer. Auf den Herzklappen bemerkt man sulzige Infiltrationen. Die Lungen zeigen an einigen Stellen subpleurale Ecchymosen und sind von mässigem Blutgehalte. Die Schleimhaut der Trachea, auf der man eine leichte Gefässinjection sieht, ist mit Schaum bedeckt. Milz von mittlerem Blutgehalte, zeigt nichts Abweichendes. Die Nieren normal. Die Harnblase ist von gelblichem klarem Inhalt gefüllt, die Schleimhaut derselben zeigt unbedeutende Ecchymosen. Auf der Schleimhaut des Magens starke Blutextravasate. Im Duodenum punktförmige Ecchymosen. Im Jejunum sind sie in sehr geringer Zahl, im Ileum dagegen sehr zahlreich und werden zum Dickdarm hin immer grösser. Besonders grosse Ecchymosen befinden sich im Rectum. Die Mesenterialdrüsen sind vergrössert, ausser der dunkelröthlichen Farbe zeigen sie Ecchymosen. Die Leber ist blutreich; die Gallenblase ist mit flüssiger, goldgelber Galle gefüllt.

Nr. VI. Einem Kater von 2050 g wurden um 6 Uhr 10 Minuten Nachmittags in die rechte Vena jugularis 0,004 g Sapotoxin in 2 ccm Wasser injicirt. Der Tod erfolgte in der Nacht.

Section am nächsten Tage ergab im Wesentlichen denselben Befund, wie im Protokoll Nr. V.

Nr. VII. Einem Hofhunde von 12320 g wurden in eine Hautvene des rechten Fusses 0,024 g Sapotoxin mit 6 ccm Wasser injicirt. Die Injection fand um 4 Uhr Nachmittags statt und dauerte 3 Minuten. Die Aufregung des Hundes während der Injection legte sich gleich nach derselben. Um 6 Uhr Nachmittags liegt der Hund still und zeigt keine wahrnehmbaren Veränderungen. Um 8 Uhr Nachmittags ist er abgeschlagen und deprimirt, hört nicht auf den Ruf, erhebt sich nicht und frisst nicht. Nachts stirbt er.

Section um 9 Uhr des folgenden Morgens. Das Herz von normaler Grösse, der rechte Ventrikel strotzend mit flüssigem, dunklem Blut gefüllt; der linke enthält nur einige Tropfen. Das Endocard ist beiderseits getrübt. Links an der Aorten-, wie auch an der Bicuspidalklappe sind Zeichen einer frischen fibrinösen Endocarditis. Auf dem Endocard zerstreut, sowie auch in der Substanz der Klappen befinden sich erbsengrosse Ecchymosen. Rechts derselbe Befund, nur ist die Ecchymosirung eine bei weitem geringere. Auch unter dem Pericard an der Aussenseite des Herzens, im Sulcus transversus, hier und da linsengrosse Ecchymosen. Die Herzgefässe schwach gefüllt. Das Herzfleisch von normaler Farbe und Consistenz; an der Aorta nichts Abweichendes. Die Farbe der oberen Lappen der Lungen blassrosa, stark kissenartig aufgetrieben; die unteren von braunrother Farbe und normaler Consistenz. Auf dem Durchschnitt zeigen die oberen Lappen vollständige Blutleere, die unteren geringeren Blutgehalt. Die Bronchialschleimhaut unverändert, mit nur geringer Menge zähen Schleims bedeckt. Lungengefässe mit wenig flüssigem Blute gefüllt. Die Schleimhaut der Trachea glänzend, ohne fremden Inhalt, zeigt ausgedehnte capilläre Injectionen, besonders zur Bifurcationsstelle hin. Milz normal. Die beiden Nieren etwas vergrössert. Kapsel glänzend, leicht abziehbar. Auf dem Durchschnitt quillt eine Menge flüssigen Blutes hervor; die Medullaris undeutlich differenzirbar von der Corticalis, von dunkelbraunrother Farbe. Die Corticalis deutlich gestreift. Harnblase stark contrahirt, enthält einige Tropfen einer rahmigen Flüssigkeit; die Schleimhaut stark in Falten gelegt, auf der Höhe derselben starke Injection und Ecchymosen. Magen stark contrahirt, enthält geringe Mengen einer stark schaumigen, gelbbräunlichen, schleimigen Flüssigkeit, welcher ganz unverdaute Speisentheile beigemengt sind. Die Schleimhaut von bräunlicher Verfärbung und stellenweise auf der Höhe der Falten ecchymosirt. Der Darm contrahirt. Das Duodenum und Jejunum ödematös geschwellt, mit einer schmierigen, gelblich verfärbten, stellenweise sulzigen Masse bedeckt. Das Ileum zeigt im Ganzen denselben Befund, nur ist der Inhalt im oberen Abschnitt mehr röthlich gefärbt. In allen oben beschriebenen Theilen des Darms ausgebreitete punktförmige Ecchymosirung, welche theils in der Axenrichtung des Darms angeordnet, theils zerstreut angetroffen wird. Im untersten Abschnitt des Ileums ist der Befund im Allgemeinen weit weniger ausgesprochen. Schleimhaut des Cöcums diffus geröthet, ecchymosirt und mit geschwellten Follikeln besetzt. Der Dickdarm zeigt neben einer ödematösen Durchtränkung und einem schmierigen Belag eine parallel der Längsaxe des Darms gelegene Ecchymosenbildung, welche das Rectum fast vollständig frei lässt. Leber von

normaler Grösse, dunkelbraunrother Farbe und grossem Blutgehalte. Läppchenzeichnung undeutlich. Gallenblase mit etwas dünnflüssiger, goldgelber Galle gefüllt. Die grossen Gefässe stark gefüllt mit dünnflüssigem, dunklem Blute; Intima normal. Im Kehlkopf und Rachen mit grossen Blasen untermischter Schaum. Der Kehldeckel, sowie die Schleimhaut des Kehlkopfes von diffuser capillärer Injection. Im Rachen und Larynx etwas Heu. Die Mandeln von normaler Grösse. Die mikroskopische Untersuchung des Harnes ergiebt in demselben eine grosse Menge von Eiterkörperchen und Spermatozoiden. Der Darminhalt besteht, mikroskopisch untersucht, aus einer grossen Menge schollenartig abgestossenen Epithels, so dass oft ganze Zotten zu erkennen sind.

Nr. VIII. Einer grossen Katze, 2980 g schwer, wurden um 12 Uhr 15 Minuten in die linke Vena jugularis 0,004 g Sapotoxin, in 2 ccm Wasser gelöst, injicirt. Am Abend selbigen Tages frisst die Katze nicht mehr und ist apathisch. Am Morgen des nächsten Tages lebt sie noch, ist aber sehr schwach und hinfällig, liegt beständig und fällt, auf die Füsse gestellt, hin. Um 3 Uhr Nachmittags liegt sie wie todt und reagirt fast gar nicht mehr auf Reize. Um 3 Uhr 30 Minuten Nachmittags ist sie todt.

Section erfolgt sogleich. Das rechte Herz ist mit dunklem, flüssigem Blut erfüllt, das linke enthält nur sehr minimale Mengen. Ecchymosen an dem Herzen und Veränderung an den Klappen finden sich nicht vor. Die Lungen sind ein wenig aufgebläht, an einigen Stellen derselben Ecchymosen. Darminhalt flüssig und bluthaltig. Die Schleimhaut des Darmtractus zeigt überall starke Ecchymosen, mit Ausnahme des Duodenums. Die Mesenterialdrüsen sind vergrössert und zeigen unbedeutende Hämorrhagien. Milz, Niere und Harnblase sind normal. Die Magenschleimhaut hyperämisch, aber frei von Hämorrhagien. Leber blutreich.

Nr. IX. Einem grossen Hunde von 28450 g wurden in die Hautvene des linken Fusses 0,028 g Sapotoxin um 12 Uhr injicirt. Tod in der Nacht.

Section früh. Herzbeutel leer. Der rechte Ventrikel schlaff, der linke contrahirt. Unter dem visceralen Blatte des Pericards zahlreiche Hämorrhagien von beträchtlicher Grösse, besonders an der Spitze und an den Sulci longitud. gelegen. Das rechte Herz mit dunklem Blute gefüllt, dem einige schlaffe, schwarze Gerinnsel beigemischt sind. Das linke Herz enthält eine geringe Quantität flüssigen, theerartigen Blutes. Das Endocard spiegelnd, unter demselben Suffussionen. Valvula tricuspidalis fibrös-sulzig infiltrirt. Auch an der Bicuspidalis eine solche Veränderung, aber schwächer ausgesprochen. An den Pulmonal- und Aortenklappen geringe, gleichartige Veränderungen. Das Herzfleisch von starken Hämorrhagien durchsetzt. Die Spitze der linken Lunge anämisch und emphysematös, der übrige Theil der Lunge stark hyperämisch und emphysematös. Die rechte Lunge zeigt denselben Befund, aber schwächer ausgeprägt. Die Schleimhaut der Trachea und der Bronchien stark injicirt. Die Injection zeigt die Gefässramificationen sehr deutlich. Milz normal. Nieren blutreich. Die Harnblase enthält gelblichen, trüben

Urin, die Schleimhaut zeigt keine Hämorrhagien. Der Magen ist aussen von braunröthlicher Farbe, die Gefässe der Serosa injicirt, die Schleimhaut des Magens verdickt, von bläulich-rothbrauner Farbe. Mageninhalt nur gering, flüssig und blutig. Die Mesenterialdrüsen vergrössert und hyperämisch. Das Pancreas zeigt zahlreiche Hämorrhagien. Im Darm gelblichrother flüssiger Brei. Die Schleimhaut des Duodenums von kleinen Ecchymosen durchsetzt. Im Jejunum zahlreiche Hämorrhagien von verschiedener Grösse. Im Ileum derselbe Befund. Auf der Serosa der Gedärme sind die Gefässe deutlich injicirt, stellenweise sehr stark. Die Leber ist von normaler Grösse; der rechte Lappen von gelblichbrauner Farbe, auf dem Querschnitt dunkelbraun. Der linke Lappen ist von dunkelbrauner Farbe und stark hyperämisch.

Nr. X. Einer kleinen Hündin von 3600 g wurde in die Vena jugularis um 11 Uhr 0,003 g Sapotoxin injicirt. Das Thier lebte 5 Tage. In den ersten Tagen frass es noch, doch wenig, in der letzten Zeit aber nichts, wobei es sehr schwach und abgeschlagen war. Der Tod folgte in der Nacht des 5. Tages.

Section am Morgen. Das rechte Herz schlaff, enthält eine ziemlich grosse Quantität flüssigen, dunklen Blutes und feste weissliche Fibrinniederschläge, die sehr fest sitzen und kaum zu entfernen sind. Das linke Herz ist mit geringerer Quantität flüssigen Blutes gefüllt. Das Pericard und Endocard spiegelnd, glänzend. Die Klappen zeigen sulzige Infiltrationen, aber nur geringeren Grades. Zwischen den einzelnen Zipfeln der Tricuspidalis sitzen sehr fest alte fibrinöse Neubildungen. Lungen normal. Trachea und Bronchien zeigen keine Veränderung. Die Darmschlingen zeigen von aussen etwas grössere Gefässfülle. Pancreas ist etwas hämorrhagisch. Die Mesenterialdrüsen angeschwollen, sonst ohne Veränderung. Der Mageninhalt flüssig, blutig gefärbt. Die Schleimhaut des Magens zeigt längs den Falten sehr zahlreiche Ecchymosen. Der Darminhalt ist fast überall blutig; die Schleimhaut des Darms zeigt sehr zahlreiche Hämorrhagien, welche besonders in der Gegend der Bauhin'schen Klappe und im Rectum stark ausgeprägt sind, doch auch in anderen Theilen des Darmtractus vorhanden sind, aber viel geringer. Die Harnblase ist sehr stark gefüllt mit flüssigem, hellem Harn, die Schleimhaut normal. Die Nieren, Milz und Leber zeigen keine Veränderungen.

Nr. XI. Um 1 Uhr wurden einem Hunde von 18500 g 0,0135 g Sapotoxin, in 4 ccm Wasser gelöst, in eine Hautvene des rechten Fusses injicirt. Um 3 Uhr hat der Hund sehr starkes Erbrechen; zuerst folgten harte Massen, dann eine dünne, gallig gefärbte Flüssigkeit. Das Erbrechen erfolgte unter sehr starken Anstrengungen. Der Stuhl ist dünnflüssig und gelblich gefärbt. Gegen 4 Uhr wieder 3 Mal Erbrechen von zähen, schaumigen, schleimigen Massen. Der Hund ist am Abend schwach und liegt ruhig. In der Nacht stirbt er.

Section um 10 Uhr des nächsten Morgens. Das Herz von normaler Grösse. Das rechte schlaff, das linke contrahirt. Unter dem Pericardium viscerale sieht man in dem Sulcus transversus kleine

Hämorrhagien. Das rechte Herz enthält eine grosse Menge schwarzen dünnflüssigen Blutes, das linke nur wenig. Die Herzklappen verdickt durch eine sulzige, fibrinöse Infiltration, besonders stark ist dieselbe an der Tricuspidalis ausgeprägt. Das Endocard ist glänzend; unter demselben, in dem Herzfleische, zahlreiche kleine Ecchymosen. Die Herzvenen sind sehr stark mit Blut gefüllt. Die Lungen sind überall lufthaltig, von normaler Grösse; in der rechten Lunge befindet sich eine die Substanz der Lunge durchsetzende grössere Hämorrhagie. Die Trachea und die Bronchien zeigen eine feine Gefässinjection. Die Gefässe der Eingeweide sind von aussen ziemlich stark injicirt. Die Mesenterialdrüsen geschwollen, dunkelroth. Der Magen ist sehr stark durch Gas aufgetrieben, enthält nur eine geringe Menge gallig gefärbter Flüssigkeit. Die Magenschleimhaut ist ziemlich stark hyperämisch und zeigt an einzelnen Stellen Hämorrhagien. Am Ileum, besonders am unteren Theil, sieht man zahlreiche Ecchymosen; dieselben finden sich auch in der Gegend der Bauhin'schen Klappe und im Rectum längs den Falten. Solche Ecchymosen sind auch im Jejunum zerstreut, aber in geringerer Zahl. Der Darminhalt ist flüssig und gallig gefärbt. Milz, Leber und Pancreas weisen nichts Besonderes auf. Die Nieren zeigen in der Corticalsubstanz kleine Hämorrhagien, ebenso auch in der Harnblase. Der Harn ist dünn und gelblich gefärbt.

Nr. XII. Einem kleinen Hunde von 4500 g wurden in die rechte Vena jugularis um 5 Uhr 45 Minuten Nachmittags 0,0022 g Sapotoxin injicirt. Während der ganzen Zeit der Injection wimmert und zappelt der Hund sehr; nach der Injection ist er ruhig. Im Verlauf dieses Tages ist das Thier munter, springt herum, frisst und trinkt gut und zeigt keine krankhaften Erscheinungen. Am darauffolgenden Tage frisst er ebenfalls gut und zeigt ein munteres Aussehen. Am Nachmittag desselben Tages ist er schon etwas traurig. Seine Augen thränen und sind getrübt. Er nimmt das ihm dargebotene Futter ungern. Am Morgen des dritten Tages ist der Hund schon ganz traurig, liegt ruhig im Käfig, hört nicht mehr auf den Zuruf, frisst und trinkt nichts. Am Nachmittage collabirte er. Zur Anregung wurde ihm etwas Campher injicirt, aber ohne Erfolg. Am Abend dieses Tages starb er.

Section nicht vorgenommen.

Nr. XIII. Einer kleinen Katze von 2020 g wurde in die Vena jugularis 0,001 g Sapotoxin um 12 Uhr Mittags injicirt. An diesem Tage zeigte die Katze keine krankhaften Veränderungen und frass gern. Am anderen Tage war an ihr auch nichts Besonderes zu bemerken. Am dritten Tage ist die Katze etwas traurig und frisst ungern. Am Morgen des vierten Tages findet man sie todt.

Section. Unbedeutende Ecchymosen im Dünndarm; die übrigen Organe waren unverändert.

Nr. XIV. Einem Kater von 3210 g wurden in die rechte Vena jugularis um 4 Uhr Nachmittags 0,001 g Sapotoxin injicirt. Das Thier wurde 4 Tage beobachtet und zeigte keine Veränderungen. Der Tod trat nicht ein.

Nr. XV. Einem Kater von 3210 g wurden in die rechte Vena jugularis um 1 Uhr 0,005 g Sapotoxin von Merck injicirt. Um 4 Uhr Nachmittags ist das Thier todt. Vor dem Tode Lähmung der Extremitäten und sehr angestrengte Athembewegungen. Die Athempausen wurden immer grösser und grösser; schliesslich sistirte die Respiration ganz.

Section. Das Herz rechts mit dunklem, flüssigem Blut überfüllt, links fast leer. Im Herzfleisch sehr grosse Hämorrhagien. An der Lungenoberfläche einzelne kleine Ecchymosen. In dem ganzen Darm und im Magen sieht man überall Hämorrhagien. Die Mesenterialdrüsen vergrössert und dunkelroth gefärbt. Milz, Nieren, Harnblase zeigen nichts Abweichendes.

Nr. XVI. Einem Hunde von 3600 g wurden um 1 Uhr Nachmittags in die Vena jugularis 0,006 g Sapotoxin, aus dem Merck'schen Saponin dargestellt, injicirt. Um 1 Uhr Nachmittags ist der Hund traurig und frisst nicht. Am Morgen des nächsten Tages fand man ihn todt.

Section. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle findet sich in derselben eine grosse Menge blutiger Flüssigkeit. Die Brusthöhle leer. Lungen zeigen an einzelnen Stellen Hämorrhagien. Am Herzen keine Ecchymosen vorhanden. Die Herzvenen stark injicirt. Das rechte Herz mit flüssigem, dunklem Blut gefüllt, das linke fast leer. An den Herzklappen sieht man eine deutliche sulzige Infiltration. Die Milz ist blutreich. Die Nieren zeigen unter der Kapsel keine Hämorrhagien. Die Harnblase ist contrahirt, enthält keinen Urin. Die Serosa des Magens zeigt an einzelnen Stellen keine Hämorrhagien; dieselben, aber nur unbedeutend, finden sich im Pancreas und im Netz. Die Schleimhaut des Magens zeigt eine rothe Verfärbung. Die Mesenterialdrüsen sind vergrössert und hämorrhagisch. Im ganzen Darmtractus sieht man punktförmige Ecchymosen zerstreut. Im Rectum sind sie sehr stark und in der Längsaxe angeordnet. Leber blutreich.

Nr. XVII. Einem Hunde von 5400 g wurden um 6 Uhr Nachmittags in die rechte Vena jugularis 0,05 g Sapotoxin in 5 ccm Wasser injicirt, nachdem dieses 1 Stunde lang mit Barythydrat gekocht und letzteres darauf entfernt worden war. An diesem Tage zeigte der Hund nichts Besonderes. Am Morgen des nächsten Tages war er traurig und frass nicht. Um 5 Uhr Nachmittags erfolgte der Tod.

Section gleich nach dem Tode. Das Herz ist mit dunklem, vollkommen flüssigem Blut überfüllt, besonders rechts, an demselben keine Ecchymosen. Die Lungen zeigen nichts Abweichendes. Milz, Nieren, Pancreas und Leber sind normal. Die Magenschleimhaut ist röthlich gefärbt. Im oberen Theil des Jejunums sieht man einzelne kleine Hämorrhagien; im Ileum dieselben nicht vorhanden. Ileocöcalklappe frei. Im Rectum längs den Falten starke Ecchymosen. Blase enthält gelblich gefärbten, klaren Urin; die Schleimhaut der Harnblase ist ziemlich stark injicirt. Die Trachea zeigt feine Gefässinjection.

Nr. XVIII. Einer Katze von 3500 g wurden in die Vena jugularis dextra um 1 Uhr Nachmittags 0,035 g Sapotoxin injicirt, nachdem dieses 3½ Stunden lang mit Barythydrat sehr stark gekocht und mehrere Mal, sogar bis zur Trockne eingedunstet und letzteres darauf entfernt worden war. Die Katze wurde mehrere Tage beobachtet, zeigte in ihrem Zustande keine Veränderung.

Nr. XIX. Einer Katze, 2200 g schwer, wurden um 10 Uhr Morgens in die Vena jugularis dextra 0,009 g Sapotoxin injicirt, nachdem dieses etwa 2 Stunden lang mit Natronlauge sehr stark gekocht und letztere durch Salzsäure neutralisirt worden war. Die Katze blieb vollständig gesund.

Nr. XX. Einem Kater von 2600 g wurde um 12 Uhr Mittags in die Vena jugularis 0,01 g Sapotoxin injicirt, nachdem dieses in wässeriger Lösung 1½ Stunden lang stark gekocht war. Am Abend dieses Tages ist das Thier schon traurig und frisst nicht. Am Morgen des nächsten Tages ist es todt. Die gleich nach dem Tode vorgenommene Section ergab nur unbedeutende Hämorrhagien in dem Darmtractus und in dem grossen Netz, sonst keine Veränderungen.

Nr. XXI. Einer Katze von 2650 g wurden um 4½ Uhr Nachmittags in die rechte Vena jugularis 0,006 g Saponin von Christophsohn, welches bekanntlich nach der Barytmethode dargestellt worden war, injicirt. Die Katze wurde 5 Tage beobachtet und blieb ganz gesund.

Nr. XXII. Der Katze von Versuch XVIII wurden in die Vena jugularis sinistra 0,012 g Saponin von Christophsohn injicirt. Die Katze blieb vollständig gesund.

Nr. XXIII. Der Katze von Versuch XIX wurden in die linke Vena jugularis 0,028 g Lactosin injicirt. Das Thier blieb gesund.

Nr. XXIV. Hund von 4500 g. Die rechte Carotis wird mit dem Manometer in Verbindung gesetzt. Die Venencanüle wird in die rechte Vena jugularis eingebunden. Der Hund bekommt in verschiedenen Zwischenräumen eine Spritze von je 1 ccm 3%iger Sapotoxinlösung, also je 30 Milligramm (!) Gift in die Vene.

Zeit.	Menge des injicirten Sapotoxins.	Puls in der Minute.	Blutdruck.	Bemerkungen.
12h 23″		60	90	Alle Blutdruckzahlen sind direct am Manometer abgelesen, müssen also verdoppelt werden.
„ 25″	1 Spritze	60	90	
„ 28″		52	90	
„ 29″		48	80	Puls unregelmässig und klein.
„ 30″		52	80	
„ 31″	1 Spritze	52	80	
„ 33″		52	80	
„ 35″		60	70—80	
„ 36″	1 Spritze	60	70—80	

Zeit.	Menge des injicirten Sapotoxins.	Puls in der Minute.	Blutdruck.	Bemerkungen.
12h 38″		52	70—80	
„ 39″	1 Spritze	52	70	
„ 41″		80	60—70	Puls sehr klein, faden-
„ 43″		52	60—70	förmig.
„ 44″	1 Spritze	48	60—70	
„ 49″	1 Spritze	52	60—70	
„ 54″		48	70—80	
„ 58″		48	80	Puls ist aussetzend, un-
1h 2″	1 Spritze	68	80—90	regelmässig.
„ 5″		52	70—80	
„ 10″		48	70—80	Puls ist kaum fühlbar.
„ 13″	1 Spritze	60	70—80	
„ 17″		80	70—80	
„ 22″	1 Spritze	60	70—80	
„ 33″	1 Spritze	58	70—80	
„ 37″		54	50—60	
„ 42″		56	50—60	
„ 50″		76	40—50	
„ 53″		68	30—40	
„ 55″		70	30—40	
2h 0″		76	30—40	

Um 3 Uhr 50 Minuten wurden die Carotis und die Vena jugularis unterbunden und der Hund vom Operationstisch entfernt. Das Thier kann nicht stehen, die Athembewegungen sind sehr erschwert. Um 3 Uhr 60 Minuten sind die Extremitäten ganz steif, so dass man sie fast gar nicht biegen kann. Puls kaum fühlbar; Herzschlag unregelmässig, pochend. Um 4 Uhr beträgt die Pulsfrequenz 132 in der Minute. Die Athembewegungen sind äusserst erschwert, die Inspirationen sehr tief. In den vorderen Extremitäten clonische Krämpfe. Um 4 Uhr 10 Minuten sind in den Extremitäten die Krämpfe zeitweise äusserst stark. Die Athmung stockt zuweilen, dann beginnt sie wieder. Die Athempause dauert etwa 1/2 Minute. Die Pausen werden immer grösser, die Krämpfe nehmen an Intensität zu. Um 4 Uhr 50 Minuten reagirt die Pupille nicht mehr; man kann das Thier mit der Nadel stechen, es erfolgt keine Reaction. Die Athmung sistirt schliesslich ganz, das Herz macht noch einzelne Bewegungen. Tod.

Section. Die Herzvenen sind sehr stark gefüllt, das Pericard glänzend, zeigt an mehreren Stellen verschieden grosse Ecchymosen. Das rechte Herz schlaff, enthält ziemlich grosse Mengen flüssigen, dunklen Blutes, welchem einige Blutgerinnsel beigemischt sind. Das linke Herz contrahirt, enthält nur geringe Quantität ganz flüssigen Blutes. Das Endocard ist spiegelnd, nur an den Klappen befinden sich zahlreiche sulzige, knötchenartige Infiltrationen. Unter dem Endocard sieht man grosse Hämorrhagien, welche die ganze Dicke des Herzfleisches durchsetzen. Die Lungen zeigen keine besonderen Veränderungen. In der Trachea und den Bronchien feine Gefässinjection. Die Blutgefässe der Serosa des Darmtractus

sind sehr stark injicirt. Auch sieht man eine solche Injection im grossen Netz und Mesenterium. Die Mesenterialdrüsen hyperämisch und angeschwollen. Milz blutreich. Nieren normal. Harnblase contrahirt, enthält keinen Urin. Die Schleimhaut derselben zeigt mehrere kleine Ecchymosen. Der Magen is mit fester, etwas faseriger Masse angefüllt; auf der Höhe der Falten desselben zahlreiche Ecchymosen. Pancreas zeigt an einer Stelle eine etwa fünfkopekengrosse Hämorrhagie und ist sehr hyperämisch. In Duodenum, Jejunum und Ileum sind die Hämorrhagien so stark, dass die ganze Schleimhaut roth erscheint. Ausserdem ist die Schleimhaut etwas ödematös angeschwollen. Das Rectum ist mit festen Kothmassen gefüllt, zeigt zahlreiche Ecchymosen. Der übrige Darminhalt ist breiig und von grünlichgelber Farbe. Leber gross, von ganz dunkler Farbe, grossem Blutgehalte. Die Läppchenzeichnung verwischt.

2. Versuche an Warmblütern mit subcutaner Injection.

Nr. XXV. Einer Katze von 2030 g wurden am 20./IV. um 5 Uhr Abends 0,006 g Sapotoxin am Rücken unter die Haut injicirt. 21./IV. Die Katze ist traurig und matt, frisst ungern. Die Injectionsstelle ist empfindlich, sonst keine Veränderung. 22./IV. Die injicirte Stelle ist äusserst schmerzhaft. Die Katze frisst nicht und liegt still im Käfig. 23./IV. Status idem. 24./IV. An der Injectionsstelle fühlt man eine leichte Fluctuation; die Schmerzen sind sehr heftig. Die Katze frisst nicht und magert sehr schnell ab. 25./IV. Das Thier ist sehr stark abgemagert, liegt ganz matt und hinfällig im Käfig und reagirt kaum. Gegen Abend dieses Tages ist es todt.

Section. Panniculus adiposus ganz geschwunden. An der Injectionsstelle befindet sich ein etwa handtellergrosser Abscess. Das rechte Herz schlaff, das linke contrahirt. Das Herz enthält ausser dem flüssigen Blute noch einzelne feste, weisse Gerinnsel. Im Dünn- und Dickdarm einzelne kleine Hämorrhagien. Die Leber ist blutreich. Andere Organe zeigen keine Veränderungen.

3. Versuche an Warmblütern mit stomachaler Application.

Nr. XXVI. Einem grossen Hunde wurde am 20./V. eine grössere Menge Extractum siccum Corticis Quillajae in Pillenform in den Magen eingeführt. Die Einführung war sehr schwer, da der Hund die Pillen sogleich ausspie. Doch gelangten ungeachtet dessen einige Pillen in den Magen. Nach etwa 5 Minuten erfolgte Erbrechen grosser Mengen schaumigen Schleims und anderen Mageninhalts. Das Erbrechen wiederholte sich mehrere Male. Nachdem es aufgehört hatte, wurde dem Hunde ein Klystier aus starkem Decoctum Corticis Quillajae verabfolgt. Nach 5 Minuten Entleerung fester Kothmassen. Das Thier bekommt starken Tenesmus und es entleeren sich noch mehrere Stühle, welche weniger fest sind. 21./V. Der Hund ist traurig, frisst nicht, trinkt nur viel und hat mehrere Mal erbrochen. Aus den Augen fliesst Eiter, aus dem Munde Speichel. Die Nasenschleimhaut scheint gereizt, da der Hund fortwährend schnuppert und die Nase an Gegenständen reibt. 22./V. Status idem. 23./V. Der Hund ist schon etwas munterer,

hat ein wenig gefressen, die Reizung der Nasenschleimhaut und die Conjunctivitis bestehen noch fort. 24./V. Der Zustand des Hundes ist bedeutend besser. Er frisst gut. Aus den Augen fliesst nicht mehr so viel Eiter und die Reizung der Nasenschleimhaut ist geringer. 28./V. Der Hund ist wieder vollständig gesund.

Nr. XXVII. Einem Hunde, 4560 g schwer, wurden am 8./V um 4 Uhr Abends 200 g Decoctum Corticis Quillajae durch einen Katheter in den Magen eingeführt. Der Hund erbrach sogleich den grössten Theil. Das Erbrechen erfolgte an diesem Tage noch mehrere Male. 9./V. Der Hund ist munter, frisst das ihm dargebotene Futter gern, hat kein Erbrechen und zeigt überhaupt keine krankhaften Veränderungen. 10./V. Der Hund ist traurig, liegt still im Käfig und frisst nicht. Aus den Augen fliesst etwas Eiter. 11./V. Die Mattigkeit und Abgeschlagenheit sind noch stärker ausgeprägt. Auch die eiterige Conjunctivitis ist so stark, dass die Augenlider fast völlig verklebt sind. 12./V. Status idem. In der Nacht stirbt der Hund.

Section. Im Herzen flüssiges, dunkles Blut; ausserdem findet man an den Herzklappen weisse, sehr fest adhärente Gerinnsel. Die Klappen zeigen eine leichte sulzige Infiltration. Ecchymosen am Herzen nirgends vorhanden. Lungen normal. Magenschleimhaut sehr stark geröthet. Im Darmtractus einzelne zerstreute Ecchymosen, welche besonders stark an der Ileocöcalklappe und im unteren Theil des Rectums sind. Andere Organe zeigen keine Veränderungen.

Nr. XXVIII. Einem mittelgrossen Hasen wurden am 2./VII. in den Magen durch einen Katheter 0,39 g Sapotoxin eingeführt. Nach der Einführung zeigt das Thier keine Veränderung. 3./VII. Der Hase frisst Gras und säuft oft. Sein Zustand ist derselbe wie vor der Einführung. Er hat auch ein wenig festen Koth entleert, aber keinen Tropfen Urin. 4./VII. Status idem. 5./VII. Der Hase ist vollkommen gesund, frisst und säuft viel. Es werden ihm daher wieder 0,814 g Sapotoxin in den Magen durch einen Katheter eingeführt.

Mehrere Tage wird er beobachtet, aber sein Zustand bleibt ganz unverändert, normal. Nach einigen Tagen werden demselben Hasen 0,12 g Sapotoxin, in 3 ccm Wasser gelöst, in die Vena jugularis eingeführt. Etwa eine Minute nach der Injection stellen sich Krämpfe ein, Harn wird gelassen, der Athem sistirt. Tod.

Section. Herz beiderseits schlaff und besonders rechts mit dünnflüssigem, dunklem Blut erfüllt. Die Herzvenen stark injicirt. Lungen zeigen an einzelnen Stellen Ecchymosen. In der Trachea und den Bronchien sieht man feine Gefässinjection. Harnblase stark ausgedehnt und mit vollkommen klarem, flüssigem Urin gefüllt. Derselbe giebt auf Zusatz von concentrirter Schwefelsäure deutliche Saponinreaction. Magen und Gedärme, mit breiigen Massen gefüllt, zeigen keine Veränderungen. Leber blutreich.

4. Versuche an Fröschen.

Nr. XXIX. Einem mittelgrossen Frosch wurden um 3 Uhr 5 Minuten 0,02 g Sapotoxin, in 4 ccm Wasser gelöst, unter die Haut des Rückens injicirt. Während des Injicirens ist der Frosch sehr un-

ruhig. Unter eine Glasglocke gesetzt, wirft er sich unruhig hin und her, beruhigt sich jedoch zuletzt. Nach 3 Minuten reagirt er beim Kneifen in den Rücken nicht mehr, dagegen ruft das Kneifen an den Extremitäten heftige Sprünge hervor. Legt man den Frosch auf den Rücken, so kehrt er nur langsam in seine frühere Lage zurück. Um 3 Uhr 40 Minuten sind Bewegung und Empfindung vollkommen verschwunden. Dem Frosch wird die Brusthöhle und der Herzbeutel eröffnet. Das Herz arbeitet schwach. Um 3 Uhr 50 Minuten steht das Herz still in der Diastole. Bei der Application eines starken electrischen Stromes contrahiren sich die Muskeln der vorderen und hinteren Extremitäten.

Nr. XXX. Einem mittelgrossen Frosch wurden um 11 Uhr 50 Minuten 0,02 g Quillajasäure subcutan in den Rücken injicirt. Um 12 Uhr 55 Minuten wendet sich der Frosch, wenn man ihn auf den Rücken legt, nicht mehr um. Die Empfindlichkeit der Rückenhaut ist geschwunden, beim Kneifen an den Extremitäten erfolgt ein schwaches Zucken. Bauchathmen ist nicht vorhanden. Der Frosch wird gefenstert. Die Herzcontractionen sind schwach, aber rhythmisch, 32 in der Minute. Um 1 Uhr 30 Minuten steht das Herz still in der Diastole.

Nr. XXXI. Einem mittelstarken Frosch wurde eine subcutane Injection von 0,02 g Saponin von Merck um 3 Uhr Nachmittags in die Rückenhaut gemacht. Um 4 Uhr 6 Minuten wendet sich der Frosch, auf den Rücken gelegt, nicht mehr um. Bauchathmen fehlt. Der Frosch macht keine activen Bewegungen. Die Empfindlichkeit der Rückenhaut ist geschwunden, an den Extremitäten aber noch schwach erhalten. Der Frosch wird gefenstert. Herzcontractionen sind schwach, nur 15 in der Minute. Nach einigen Schlägen erfolgt eine lange Pause.

Nr. XXXII. 5 Minuten vor 12 Uhr Mittags wurden einem mittelgrossen Frosch 0,02 g Christophsohn'schen Saponins unter die Haut des Rückens injicirt. Nach 7 Minuten keine wahrnehmbare Veränderung weder der Motilität noch der Sensibilität. Um 12 Uhr 20 Minuten ist die Motilität schon geringer, auch die Sensibilität ist vermindert, an der Rückenhaut ist letztere vollkommen geschwunden. Um 12 Uhr 30 Minuten ist die Beweglichkeit noch geringer, dabei sind die vorderen Extremitäten ganz gelähmt; an den hinteren ist die Beweglichkeit erhalten, am linken Bein mehr als am rechten. Um 1 Uhr ist die Motilität ganz verschwunden. Um 2 Uhr Tod.

Nr. XXXIII. Bei einem mittelstarken Frosch wird um 6 Uhr 30 Minuten Nachmittags das Sternum entfernt und der Herzbeutel vorsichtig eröffnet. Um 6 Uhr 30 Minuten beträgt die Zahl der Herzcontractionen 74 in der Minute. Um 6 Uhr 40 Minuten werden unter die Rückenhaut 0,04 g Sapotoxin injicirt. Um 6 Uhr 45 Minuten macht das Herz nur 29 Schläge in der Minute, dabei dauert die Diastole lange und ist das Herz zu dieser Zeit stark ausgedehnt, dann folgt eine kurze Systole. Das Bauchathmen fehlt. Um 6 Uhr 50 Minuten beträgt die Frenquenz der Herzschläge 26 in der Minute. Haut-

reflexe vorhanden. Um 6 Uhr 55 Minuten nur 15 Schläge in der Minute. Auf der Seite, wo die Injection gemacht wurde, ist der Frosch vollkommen gelähmt.

Nr. XXXIV. Einem starken Frosch wird um 6 Uhr 45 Minuten Nachmittags der Herzbeutel vorsichtig und möglichst hoch eröffnet und das Herz freigelegt. Um 6 Uhr 48 Minuten schlägt das Herz 63 Mal in der Minute. Um 6 Uhr 53 Minuten wird in die Bauchhöhle 0,02 g Sapotoxin mittelst einer Pravaz'schen Spritze eingeführt. Während des Einführens starke Herzverlangsamung, welche nach einigen Minuten schwindet. Um 6 Uhr 59 Minuten 27 Contractionen. Die Diastole dauert lange, das Herz füllt sich stark mit Blut, dann folgt eine kurze kräftige Systole. Bauchathmen fehlt. Um 7 Uhr 10 Minuten dauert die Diastole mehr als 30 Secunden, dann folgen wieder 31 Contractionen in der Minute. Um 7 Uhr 15 Minuten dauert die Diastole mehr als eine Minute, dann folgen 33 Contractionen in Form von peristaltischen Bewegungen, von der Spitze des Herzens ausgehend. Um 7 Uhr 20 Minuten fortwährende, unregelmässige, wellenförmige Contractionen, dann folgen sehr lange diastolische Pausen.

Nr. XXXV. Einem mittelgrossen Frosch wird um 5 Uhr 53 Minuten das Herz freigelegt. Die Zahl der Contractionen beträgt 70 in der Minute. Um 5 Uhr 55 Minuten wird auf das Herz etwas trockenes Sapotoxin gebracht. Fast im Moment der Application zuckt der Frosch am ganzen Körper krampfhaft, dabei bleibt das Herz in der Diastole stehen. Letztere dauert sehr lange; der Umfang des Herzens nimmt in Folge von Blutzufluss bedeutend zu, dann folgt eine kurze und sehr kräftige Systole. Das Herz fängt an sich ruckweise zu contrahiren. Bauchathmen und Kiemenathmen hören auf. Um 6 Uhr 2 Minuten 47 Contractionen, dabei arbeitet das Herz gleichmässiger. Um 6 Uhr 7 Minuten 48 Contractionen. Um 6 Uhr 10 Minuten wird wieder etwas Substanz applicirt. Die Erscheinungen sind dieselben wie bei der ersten Application Um 6 Uhr 15 Minuten 42 Contractionen, dabei ist die Herzspitze sehr blass, während an den Stellen, wo die Substanz lag, rothe Pünktchen aufgetreten sind.

Nr. XXXVI. Ein mittelgrosser Frosch wird am Oberkiefer aufgehängt. Das Metronom ist auf 60 Schläge in der Minute eingestellt. Um die Reflexe zu prüfen, wird verdünnte Schwefelsäure (5 Tropfen concentrirter zu 30 ccm Wasser) genommen. Der Frosch entzieht die unteren Extremitäten beim 5. Schlage des Metronoms der Einwirkung der Säure. Unter die Haut der rechten Wade werden 0,010 g Sapotoxin gebracht. Nach einer Minute Einwirkung des Giftes lässt der Frosch das rechte Bein in der Flüssigkeit, während er das linke nach 6 Secunden herauszieht. Setzt man den Frosch frei, so hüpft er, wobei er das rechte Bein, welches steif und gelähmt erscheint, nach sich zieht. Auf starkes Kneifen reagirt das rechte Bein nicht, auf starken electrischen Strom aber wohl. Um 2 Uhr 30 Minuten verhalten sich die Reflexe wie früher. Das rechte Bein ist angeschwollen und etwas röthlich verfärbt. Am anderen Tage zeigt der Frosch keine Veränderung; die Reflexe bleiben dieselben. Am dritten Tage wird er todt gefunden.

Section: Das Herz steht in der Diastole und ist mit Blut überfüllt. Die Unterleibsorgane sind auch blutreich. An den Muskeln des vergifteten Schenkels sieht man eine sehr unbedeutende Röthung.

Nr. XXXVII. Ein mittelgrosser aufgehängter Frosch zieht die beiden unteren Extremitäten aus der verdünnten Säure nach 4 Schlägen des Metronoms. In die rechte Wade werden subcutan 0,005 g Sapotoxin injicirt. Nach einer Minute Einwirkung reagirt das linke Bein auf Schwefelsäure nach 5 Schlägen, rechts aber erfolgt keine Reaction, weder auf Schwefelsäure, noch auf mechanische Reize.

Nr. XXXVIII. Ein kleiner Frosch wird aufgehängt. Die Reaction ist an den beiden unteren Extremitäten gleich, nach 2 Schlägen zieht sie der Frosch heraus. In die rechte Wade werden 0,0025 g Sapotoxin subcutan injicirt und sogleich darauf wird die Reaction geprüft. Es erweist sich, dass sie links nach 2, rechts nach 4 Schlägen erfolgt. Nach Verlauf von einer Minute links nach 2, rechts nach 15 Schlägen. Nach 3 Minuten findet die Reaction links wie früher statt, rechts aber gar nicht mehr.

Nr. XXXIX. Bei einem mittelstarken Frosch werden um 4 Uhr 30 Minuten die beiden Mm. gastrocnemii und die beiden Nn. ischiadici herauspräparirt. Sowohl die Muskeln als auch die Nerven reagiren beiderseits auf den electrischen Strom des Schlittenapparates bei 120 mm R.-A. Um 4 Uhr 35 Minuten werden 3 Tropfen einer 4 %igen Sapotoxinlösung in das Fleisch des rechten M. gastrocnemius injicirt. Gleich nach der Injection contrahirt sich der erwähnte Muskel stark, wird hart und blass wie Wachs. An der Injectionsstelle bildet sich eine dellenförmige Vertiefung. Eine Minute nach der Injection ist die Erregbarkeit des vergifteten Muskels auf 60 mm R.-A. herabgesunken, während der N. ischiadicus dieser Seite bei 110 mm R.-A. reagirt. Die Reaction auf der anderen Seite ist wie früher. Um 4 Uhr 45 Minuten zeigt der Muskel auch bei über einander geschobenen Rollen nur sehr schwache Contractionen und zwar finden diese nur an einzelnen Bündeln statt, an anderen nicht. Bei der mikroskopischen Untersuchung des genannten Muskels sieht man an einigen Stellen, dass die Querstreifung verloren gegangen ist. Man sieht die einzelnen Fibrillen, welche aber nicht gerade, sondern wellenförmig verlaufen.

Nr. XL. Zwei Mm. gastrocnemii von ein und demselben Frosch wurden möglichst gleich weit von ihrer Insertions- und Ursprungsstelle abgeschnitten. Der eine von ihnen wurde in eine 0,75 %ige Lösung von Kochsalz, der andere in eine 4 %ige Sapotoxinlösung gelegt. Der in die Sapotoxinlösung gelegte Muskel wurde gleich blass, contrahirte sich und reagirte nicht einmal bei über einander geschobenen Rollen, während der sich in Kochsalzlösung befindliche bei 110 mm R.-A. sich ganz gut contrahirte.

Nr. XLI. Einem kleinen Frosch wurden die beiden Nn. ischiadici isolirt. Sie reagiren bei 170 mm R.-A. Um 3 Uhr 11 Minuten wurden unter die Haut der rechten Wade 0,02 g Sapotoxin eingeführt

und darauf der Nerv durch den electrischen Strom gereizt. Dabei ergiebt sich folgendes Resultat. Es contrahiren sich die Schenkel:

Zeit	Das linke Bein	Das rechte Bein
3^h 12″	bei 170 mm R.-A.	bei 50 mm R.-A.
„ 15″	„ 170 „ „	„ 30 „ „
„ 17″	„ 160 „ „	nur bei über einander geschobenen Rollen.

Um 3 Uhr 20 Minuten, als rechts die Reizbarkeit des Nerven vollständig aufgehört hatte, wurde die Haut an den Waden durchschnitten und die unmittelbare Reizung der Mm. gastrocnemii ergab Folgendes; es contrahirten sich:

Zeit	Das linke Bein	Das rechte Bein
3^h 21″	bei 90 mm R.-A.	bei 80 mm R.-A.
„ 25″	„ 90 „ „	„ 70 „ „
„ 29″	„ 90 „ „	„ 40 „ „
„ 31″	„ 80 „ „	„ 0 keine Contraction.

Nr. XLII. Einem grossen Frosch wurden um 10 Uhr 30 Minuten beide Nn. ischiadici herauspräparirt und vermittelst Glasstäbchen von den Muskeln isolirt. Beide Nerven reagiren auf 200 mm R.-A. Um 10 Uhr 35 Minuten wurden unter die Haut der linken Wade 0,02 g Sapotoxin eingeführt, darauf wieder die Erregbarkeit der beiden Nerven auf den electrischen Strom geprüft. Es zeigte sich nun, dass Contractionen der Schenkel in folgenden Zeiten und bei folgender Stromstärke ausgelöst wurden:

Zeit	Das rechte Bein	Das linke Bein
10^h 37″	bei 200 mm R.-A.	bei 110 mm R.-A.
„ 40″	„ 200 „ „	„ 90 „ „
„ 42″	„ 200 „ „	„ 70 „ „
„ 45″	„ 200 „ „	„ 60 „ „
„ 50″	„ 170 „ „	„ 0 „ „

Um 10 Uhr 52 Minuten wurde der linke N. ischiadicus durchschnitten. Beim Reizen des peripheren Endes durch den electrischen Strom erfolgte keine Contration des betreffenden Schenkels, während beim Reizen des centralen Endes sofort Contractionen im rechten Bein erfolgten. Die Muskeln an dem vergifteten Bein waren gleichfalls reactionslos. Beim Entfernen der Haut von der linken Wade sah man unter ersterer eine röthlich gefärbte Flüssigkeit.

Nr. XLIII. Einem Frosch wurden beide Nn. ischiadici frei präparirt und am Austritt aus dem Becken durchschnitten. Beide hinteren Extremitäten werden am unteren Drittheil der Oberschenkel abgeschnitten. Darauf werden beide Unterschenkel in eine 0,75 %ige Kochsalzlösung gelegt, während der frei präparirte Nerv des einen Schenkels in 0,75 %iger Kochsalzlösung liegt, der des anderen Schenkels aber in 2 %ige Sapotoxinlösung gebracht wird. Nun giebt die Reizung mit dem electrischen Strom auf dem in Kochsalz liegenden Nerv eine geraume Zeit hindurch Contractionen der Schenkelmuskeln, während der in Sapotoxin getauchte Nerv schon nach 4 Minuten nur sehr wenig reagirt, nach 8 Minuten aber vollkommen reactionslos ist. Die Muskeln

beider Schenkel aber reagiren, wenn man auf sie den Reiz direct applicirt, gleich gut und gleich lange. Derselbe Versuch wird auch mit 2 %iger Lösung von Quillajasäure, von Merck'schem und von Christophsohn'schem Saponin gemacht. Das Resultat bleibt im Allgemeinen dasselbe, nur ist die Zeit, in welcher der Nerv reactionslos wird, bei den verschiedenen Agentien verschieden: bei der Quillajasäure nach 14 Minuten, beim Merck'schen Saponin nach 9 Minuten und beim Christophsohn'schen nach 21 Minuten.

Nr. XLIV. Einem starken Frosch wurde um 5 Uhr 5 Minuten vorsichtig die Rückenmarkshöhle eröffnet, die Dura mater entfernt und die Medulla spinalis freigelegt. Der Frosch macht ganz gute Bewegungen, sowohl mit den vorderen, als auch hinteren Extremitäten. Alle Reflexe sind erhalten. Kopf- und Bauchathmung normal. Um 5 Uhr 13 Minuten wurde auf die Medulla spinalis etwas trockene Substanz von Sapotoxin gelegt. Um 5 Uhr 15 Minuten fibrilläre Zuckungen in dem Oberschenkel, Unterschenkel und Füssen. Durch Kneifen und Application von verdünnter Schwefelsäure erfolgt keine Reaction in den hinteren Extremitäten, in den vorderen jedoch ist sie erhalten; es reagiren aber die Hinterbeine auf den electrischen Strom. Bauch- und Kopfathmen vorhanden. Um 5 Uhr 17 Minuten allgemeine fibrilläre Zuckungen der sämmtlichen Musculatur, während welcher ein Anfall clonischer Krämpfe sowohl des Rumpfes als auch der Extremitäten erfolgt. Auf das Kneifen der vorderen Extremitäten erfolgen starke Zuckungen des ganzen Körpers. Um 5 Uhr 35 Minuten wird noch trockenes Sapotoxin auf die Medulla gelegt. Um 5 Uhr 37 Minuten reagiren auf mechanische Reize auch die vorderen Extremitäten nicht. Sie sind steif und in denselben sieht man zeitweise fibrilläre Zuckungen auftreten. Bauchathmen fehlt, Kopfathmen vorhanden. Um 5 Uhr 43 Minuten sind die vorderen Extremitäten schlaff. Dasselbe Experiment wird zur Controlle mit einem Frosch von derselben Grösse gemacht, doch ohne dass man ihm das Rückenmark mit Sapotoxin bestreut. Derselbe lebt unter der Glasglocke tagelang, ohne die obengenannten pathologischen Erscheinungen zu zeigen.

Nr. XLV. Einem grossen Frosch wurde um 4 Uhr 10 Minuten die Schädelhöhle eröffnet und das Gehirn auf folgende Weise freigelegt. Es wird ein Dreieck aus der Schädeldecke ausgeschnitten, dessen Basis durch eine Linie gebildet wird, welche in der Mitte zwischen beiden Augenhöhlen liegt, während die gegenüberliegende Spitze in der Mittellinie nach vorne zu liegen kommt. Diese Stelle ist deshalb zur Eröffnung der Schädelhöhle geeignet, weil weiter nach hinten grössere Blutgefässe liegen, deren Verletzung eine Hirnblutung hervorrufen kann. Nach der Operation keine bemerkbaren Veränderungen. Reflexe, Beweglichkeit und Respiration sind vollkommen erhalten. Um 5 Uhr 30 Minuten werden auf das freigelegte Gehirn einige Tropfen einer 4 %igen Sapotoxinlösung gebracht. Der Frosch zeigt keine Veränderungen. Nach 5 Minuten wird trockenes Sapotoxin aufgestreut. Um 5 Uhr 40 Minuten ist der Frosch vollkommen gelähmt. Athmung fehlt. Die Hautreflexe sind erloschen; nur bei Application eines starken electrischen Stromes contrahiren sich die Muskeln der Extremitäten und des Rumpfes.

Es wird das Herz freigelegt. Es erfolgen 30 Contractionen in der Minute; dabei macht das Herz lange diastolische Pausen, ist stark geröthet und mit Blut überfüllt. Um 5 Uhr 45 Minuten sind die diastolischen Pausen bedeutend länger, die Systolen unvollkommen, es contrahiren sich nämlich nur die Vorhöfe. Um 5 Uhr 47 Minuten ist das Thier todt. Das Herz steht in der Diastole still. Zum Controllversuch wurde ein anderer ebenso grosser Frosch genommen und ihm auf gleiche Weise die Schädelhöhle eröffnet, doch ohne Sapotoxin darauf zu streuen. Dieser lebte mehrere Tage und zeigte keine von den oben angeführten Erscheinungen.

Nr. XLVI. Einem starken Frosch wurden um 3 Uhr 25 Minuten mittelst einer Pravaz'schen Spritze, ohne Nadel, 0,04 g Sapotoxin in den Magen eingeführt. Gleich nach der Einführung macht der Frosch würgende Bewegungen, als ob er vomiren wollte. Die Mundhöhle ist etwa nach 4 Minuten mit einer röthlichen schleimigen Masse gefüllt. Um 4 Uhr 10 Minuten sind die Reflexe sehr schwach. Um 4 Uhr 15 Minuten ist auch die Beweglichkeit zum grössten Theil geschwunden. Der Frosch macht nur einzelne schnappende Bewegungen mit dem Maul. Auf den electrischen Strom reagiren sowohl die vorderen, als auch die hinteren Extremitäten. Mechanische Reize hingegen erzeugen keine Reflexe.

Es wird das Herz freigelegt. Der Ventrikel ist ziemlich blass; es arbeiten vorzugsweise nur die Vorhöfe. Die Arterien sind schwach, die Venen aber stark gefüllt. In der Mundhöhle zäher, blutig gefärbter Schleim. Magenschleimhaut aufgelockert, ödematös und stark gefaltet. Die Falten nicht ausgleichbar. Die Schleimhaut des Magens mit zähem Schleim bedeckt. In der Serosa des Magens deutliche Gefässinjection. Dicht unterhalb des Pylorus befindet sich eine etwa 2 cm lange, die ganze Dicke der Darmwand durchsetzende Hämorrhagie, welche bis auf die Serosa reicht. Auch an der letzteren sieht man deutliche Gefässinjection. Der übrige Dünndarm ist hyperämisch. Der Dickdarm ist normal.

5. Durchströmungsversuche an ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat.

Versuch XLVII.

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.	Bemerkungen.
	Normales Blut.		
6h 6″	44	7,5	
„ 9″	43	8,0	
„ 10″	43	8,5	
„ 13″	43	8,5	
„ 14″	Sapotoxin 0,006 : 25 ccm Blut.		
„ 15″	49	8,5	
„ 16″	56	6,5	
„ 19″	0	0	Sehr starke Blutdurchlässigkeit des Herzfleisches und Stillstand während der Diastole.

Versuch XLVIII.

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.	Bemerkungen.
	Normales Blut.		
7h 45″	45	5,0	
„ 47″	45	5,5	
„ 50″	45	5,5	
„ 53″	Sapotoxin 0,0045 : 25 ccm Blut.		
„ 54″	45	5,5	
„ 56″	41	3,5	
„ 58″	0	0,0	Herzcontractionen unregelmässig, peristaltisch, die Durchlässigkeit ist sehr stark.
8h 0″	0	0,0	
„ 1″	0	0,0	Das Herz steht still in Diastole.

Versuch XLIX.

	Normales Blut.		
5h 24″	43	3,5	
„ 25″	44	3,5	
„ 26″	44	4,0	
„ 27″	43	4,0	
„ 30″	Sapotoxin 0,003 : 25 ccm Blut.		
„ 32″	42	2,0	
„ 35″	37	0,0	Starke Blutdurchlässigkeit des Herzfleisches. Es contrahiren sich nur die Vorhöfe, während der Ventrikel ganz schlaff bleibt.
„ 37″	33	0,0	
„ 45″	38	0,0	
„ 50″	38	0,0	

Versuch L.

	Normales Blut.		
4h 10″	36	4,75	
„ 11″	35	4,75	
„ 13″	35	4,5	
„ 15″	Sapotoxin 0,003 : 25 ccm Blut.		
„ 17″	30	1,5	
„ 18″	30	1,5	
„ 21″	28	1,0	
„ 22″	28	1,0	
„ 23″	Normales Blut.		
„ 26″	36	1,7	
„ 28″	36	2,2	
„ 31″	35	3,0	
„ 34″	36	3,75	
„ 36″	36	4,0	
„ 40″	35	4,0	
„ 43″	35	4,0	

Versuch LI.

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.	Bemerkungen.
		Normales Blut.	
3h 40″	40	5,0	
„ 43″	42	5,0	
„ 46″	44	5,5	
„ 48″	44	5,5	
„ 49″	Saponin von Merck 0,004 : 25 ccm Blut.		
„ 51″	45	6,0	
„ 53″	46	6,0	
„ 55″	48	6,5	
„ 57″	49	6,5	
„ 59″	49	6,5	
4h 0″	Saponin von Merck 0,002.		
„ 2″	48	6,5	
„ 4″	48	6,5	Starke Durchlässigkeit.
„ 6″	0	0,0	Stillstand in der Diastole.
„ 7″	Normales Blut — keine Veränderung.		

Versuch LII.

		Normales Blut.	
11h 1″	44	5,5	
„ 4″	44	5,5	
„ 7″	41	5,5	
„ 9″	Saponin von Christophsohn 0,004 : 25 ccm Blut.		
„ 11″	41	6,0	
„ 14″	40	6,0	
„ 17″	38	6,0	
„ 20″	40	6,0	
„ 22″	Saponin von Christophsohn noch 0,004 zu demselben Blute.		
„ 25″	40	6,0	
„ 28″	38	6,0	
„ 31″	37	6,0	
„ 34″	40	6,0	
„ 35″	40	6,0	
„ 36″	Saponin von Christophsohn noch 0,008 „ „ „		
„ 39″	44	6,0	
„ 41″	27	2,0	Durchlässigkeit des Herz-
„ 44″	26	2,0	fleisches und Stillstand
„ 45″	26	2,0	in der Diastole.
„ 47″	0	0,0	
„ 48″	Normales Blut — keine Veränderung.		

Versuch LIII.

		Normales Blut.	
5h 18″	50	4,5	
„ 21″	49	4,5	

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.	Bemerkungen.
5h 24″	47	4,5	
„ 27″	Mit Baryt behandeltes Sapotoxin 0,006 : 25 ccm Blut.		
„ 29″	45	4,0	
„ 32″	45	3,5	
„ 35″	43	3,5	
„ 39″	42	3,0	
„ 42″	42	3,5	
„ 44″	Noch Baryt-Sapotoxin 0,006 zu demselben Blute.		
„ 47″	42	3,5	
„ 51″	42	3,5	
„ 55″	42	3,5	
„ 57″	Noch Baryt-Sapotoxin 0,012 zu demselben Blute.		
6h 0″	42	4,0	
„ 5″	44	3,5	Durchlässigkeit.
„ 7″	48	2,5	
„ 10″	0	0,0	Stillstand in Diastole.
„ 13″	Normales Blut — keine Veränderung.		

Versuch LIV.

Normales Blut.

6h 32″	32	6,0	
„ 34″	37	4,5	
„ 36″	42	5,0	
„ 38″	42	5,0	
„ 39″	Sapotoxin nach Natronlaugenbehandlung 0,009 : 25 ccm Blut.		
„ 42″	43	5,0	
„ 44″	42	4,5	
„ 46″	42	5,0	
„ 48″	40	5,0	
„ 50″	40	5,0	
„ 52″	Noch 0,006 desselben Präparates.		
„ 54″	37	5,0	
„ 56″	35	5,0	
„ 58″	34	5,0	
7h 0″	33	5,0	
„ 2″	33	5,0	
„ 3″	Noch 0,003 desselben Präparates.		
„ 5″	33	5,0	
„ 7″	32	5,0	
„ 9″	32	5,0	
„ 11″	32	5,0	
„ 13″	32	5,0	
„ 14″	Noch 0,006 desselben Präparates.		
„ 16″	30	4,5	Durchlässigkeit.
„ 17″	33	5,0	
„ 19″	30	4,5	Das Herz macht ziemlich grosse diastolische Pausen.
„ 23″	Noch 0,003 desselben Präparates.		
„ 27″	0	0,0	Stillstand in Diastole.

Versuch LV.

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.	Bemerkungen.
	Normales Blut.		
12h 28″	44	3,0	
„ 31″	44	3,0	
„ 34″	44	3,0	
„ 36″	Lactosin 0,008 : 25 ccm Blut.		
„ 39″	45	3,0	
„ 44″	44	3,5	
„ 47″	44	3,5	
„ 50″	44	3,5	
„ 52″	Lactosin 0,008.		
„ 55″	44	3,5	
„ 58″	44	3,5	
1h 1″	43	3,5	
„ 4″	42	3,5	
„ 6″	Lactosin 0,006.		
„ 9″	43	3,5	
„ 12″	43	3,5	
„ 15″	17	3,0	Herzthätigkeit unregelmässig.
„ 17″	15	2,0	
„ 19″	12	1,0	Das Herz macht lange diastolische Pausen.
„ 20″	Normales Blut.		
„ 22″	14	2,0	
„ 24″	13	3,0	
„ 26″	14	3,0	
„ 28″	13	3,0	

Versuch LVI.

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.
	Herz eines sehr grossen Frosches; normales Blut.	
11h 31″	29	5,5
„ 33″	29	5,5
„ 35″	31	5,5
„ 38″	Quillajasäure 0,002 : 25 ccm Blut.	
„ 40″	33	6,0
„ 42″	33	6,0
„ 44″	33	6,0
„ 46″	35	6,0
„ 48″	35	6,0
„ 53″	34	6,0
„ 55″	Noch Quillajasäure 0,002.	
„ 57″	32	6,0
„ 58″	23	6,0
12h 2″	34	6,5
„ 5″	35	7,0
„ 8″	35	7,0
„ 11″	34	7,0

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.	Bemerkungen.
12h 13″	Noch Quillajasäure 0,002.		
„ 15″	35	7,0	
„ 18″	35	6,5	
„ 21″	42	6,0	
„ 24″	43	6.0	
„ 27″	43	6,0	
„ 32″	Noch Quillajasäure 0,002.		
„ 34″	40	6,0	
„ 37″	40	6,0	
„ 43″	40	6,5	
„ 49″	40	6,5	
„ 52″	39	6,5	
„ 54″	Noch Quillajasäure 0,002.		
„ 57″	39	6,5	
1h 4″	39	6,5	
„ 9″	40	6,5	
„ 11″	Noch Quillajasäure 0,002.		
„ 16″	39	6,5	
„ 20″	40	6,5	
„ 25″	41	6,5	
„ 26″	Noch Quillajasäure 0,004.		
„ 29″	46	6,6	
„ 32″	50	3,5	Herzthätigkeit unregel-
„ 36″	50	1,5	mässig.
„ 38″	0	0,0	Stillstand in Diastole.
„ 49″	Normales Blut — keine Veränderung.		

Versuch LVII.

	Normales Blut.		
4h 15″	31	2,5	
„ 17″	32	2,5	
„ 21″	34	2,5	
„ 22″	Quillajasäure 0,012 : 25 ccm Blut.		
„ 24″	34	3,0	
„ 26″	34	3,0	
„ 28″	33	2,5	
„ 30″	33	2,5	
„ 31″	Noch Quillajasäure 0,002.		
„ 34″	33	3,0	
„ 36″	34	3,0	Herzthätigkeit unregel-
„ 40″	32	2,5	mässig.
„ 42″	Noch Quillajasäure 0,002.		
„ 44″	30	2,5	
„ 47″	0	0,0	Stillstand in Diastole.

6. Versuche an Menschen.

Nr. LVIII. P. Sonberg, verabschiedeter Soldat, 65 a. n. Aufgenommen 25./I. Diagnose: Pleuritis chronica et Emphysema pulmonum. Ernährungszustand mangelhaft, Kräfte gesunken. Linke

Brusthälfte eingesunken. Linke Scapula tiefer. Am Morgen starker Husten mit reichlichem Auswurf. Ziemlich grosse Athemnoth. Gesicht aufgedunsen und cyanotisch. Die beiden unteren Extremitäten auch leicht angeschwollen. Percussionsschall überall hell, an einigen Stellen etwas tympanitisch. Lungengrenzen tiefer als normal. Absolute Herzdämpfung verkleinert, relative vergrössert. Herz nach rechts verschoben. Herztöne schwach. Athmungsgeräusch abgeschwächt und von feuchtem Rasseln fast verdeckt. Verordnung: Gegen den starken Husten Inf. Cort. Quillajae. 28./I. Der Zustand des Pat. ändert sich nicht, der Husten ist sogar stärker geworden. 30/I. Inf. Quillajae wird ausgesetzt und Inf. Fol. Digit. verordnet. 2./II. Die Oedeme sind etwas geringer. Auch der Husten quält den Pat. nicht so stark. Die Zahl der feuchten Rasselgeräusche hat abgenommen. 4./II. Die Oedeme an den Füssen sind ganz geschwunden. Pat. klagt nur über Athemnoth und Husten. Wieder Inf. Cort. Quillajae. 6./II. Pat. fühlt sich schlechter, Athemnoth grösser. Inf. Cort. Quillajae wieder ausgesetzt.

Nr. LIX. J. Stein, verabschiedeter Soldat, 75 a. n., aufgenommen 23./I. Diagnose: Emphysema pulmonum. Ernährungszustand schlecht. Schleimhäute cyanotisch. Percussionsschall überall hell, seine Verbreitung grösser als normal. Die absolute Herzdämpfung vermindert. Athmung erschwert. Auscultatorisch lassen sich verbreitete trockene Geräusche wahrnehmen. Athmungsgeräusch überall vesiculär, verschärft. Exspirium verlängert. Husten besonders stark in der Nacht. Auswurf am Tage spärlich, am Abend und in der Frühe bedeutender, von zäher, schleimig-eiteriger Consistenz. Verordnung: Inf. Cort. Quillajae. 26./I. Husten geringer. Auswurf leichter, dünnflüssiger. Sonst keine Veränderung. 28./I. Inf. Radic. Senegae. 1./II. Pat. fühlt sich ganz gut. Husten bedeutend geringer, Auswurf sehr leicht.

Nr. LX. J. Russak, Soldat, 25 a. n. Aufgenommen 25./I. Diagnose: Bronchitis putrida. Allgemeiner Ernährungszustand mässig. Pat. sieht blass aus. Percutorisch lässt sich vorn rechts oben eine geringe Dämpfung nachweisen; an anderen Lungenpartien ist der Percussionsschall überall hell. Auscultatorisch findet man überall Vesiculärathmen, nur ist dasselbe oben rechts wie links etwas verschärft. Rechts oben ist ausserdem noch ein hauchendes Exspirium wahrzunehmen. Auf der ganzen Brust hört man trockene Rasselgeräusche, am stärksten und deutlichsten rechts in der ganzen Ausdehnung von oben bis nach unten. Rechts oben auch hier und da feuchte Rasselgeräusche. Pat. klagt über Seitenstiche rechts, aber percutorisch lässt sich hier nichts Besonderes constatiren. Husten heftig, das reichliche, dünnflüssige, schleimig-eiterige Sputum enthält zeitweise Blutbeimengungen. Sein Geruch ist etwas stinkend. Elastische Fasern und Tuberkelbacillen nicht vorhanden. Verordnung: Pulv. Doweri 0,3 g p. d. 29./I. Pat. entleert mit dem Sputum eine grosse Menge Blutes. Sputum ist stinkend. Husten besteht fort. Allgemeinbefinden ist etwas schlechter. Temperatur erhöht. Sonst keine Veränderung. 1./II. Heute hat Pat. kein Blut mehr ausgehustet. Der Husten ist immer noch stark und Sputum reichlich und stinkend. Rechts oben vorn Bronchialathmen mit Rhonchi sonores. 2./II. Pat. bekommt Inf. Cort. Quillajae. 4./II.

Husten ist etwas geringer. Sputa reichlich und stinkend. Pat. fühlt sich sehr schwach. Das Athmungsgeräusch rechts oben vorn verschärft, vesiculär. Trockene Rasselgeräusche etwas geringer, auch feuchte. 6./II. Pat. hat mehrfach Blut im Sputum gehabt. Letzteres auffallend stinkend, auch die ausgeathmete Luft stinkt faulig. 8./II. Wieder mehrfach Blut im Sputum. Pat. ist bedeutend heruntergekommen, sieht ganz blass aus. Die mikroskopische Untersuchung der Sputa ergiebt in denselben massenhaft Eiterkörperchen, vereinzelte rothe Blutkörperchen, körnigen fettigen Detritus und hier und da einige Epithelzellen, meist fettig zerfallen. Auscultatorisch sind an einzelnen Stellen mittelgrossblasige Rasselgeräusche wahrzunehmen. Quillaja wird ausgesetzt und Morphium gegeben. 10./II. Kein Blut im Sputum. Sonst keine Veränderung. 14./II. Dem Pat. werden gegen das stinkende Sputum Terpentininhalationen verordnet.

Nr. LXI. J. Thomson, Soldat, 23 a. n. Aufgenommen 24./IV. Diagnose: Phthisis pulmonum. Ernährungszustand sehr schlecht. Lippen und Mundschleimhaut leicht cyanotisch. Supra- und Infraclaviculargruben beiderseits vertieft. Die oberen Lungenpartien beiderseits hinten und vorn gedämpft. Links vorn ist der Percussionsschall ausserdem tympanitisch. An der Dämpfungsstelle hört man bronchiales Athmen und zahlreiche, links auch klingende, feuchte Rasselgeräusche, besonders stark während des Exspiriums. Es besteht starker Husten mit reichlichem schleimig eiterigem Auswurf. In der Nacht schwitzt Pat. sehr stark. Verordnung: 25./IV. gegen Schweisse Hyoscin, gegen Husten Pulv. Doweri 0,3 g p. d., gegen Fieber Chinin. 27/.IV. Die Schwäche des Pat. nimmt immer zu. Husten besteht weiter, besonders quält er Pat. in der Nacht. 29./IV. Da der Husten immer quälend und Auswurf reichlich ist, wird dem Pat. verordnet: Inf. Quillajae. 1./V. Pat. fühlt sich sehr schwach; in der Nacht hat er etwas Blut ausgespieen, daher wird Inf. Quillajae ausgesetzt und Morphium verordnet. 4./V. Der Husten ist geringer, aber Pat. fühlt sich sehr schwach. 6./V. Der Husten ist fast verschwunden. Es besteht nur Schwäche und Nachtschweiss. Morphium wird daher auch ausgesetzt und nur Hyoscin und Chinin gegeben.

Nr. LXII. A. Warnes, Arrestant, 43 a. n. Aufgenommen 4./II. Diagnose: Pneumonia crouposa migrans. Ernährungszustand gut. Pat. sieht etwas blass und cyanotisch aus. Hinten links von der Höhe des 4. Brustwirbels beginnend und bis zur rechten unteren Lungengrenze reichend, befindet sich eine Dämpfung, welche schräg nach unten und von da über die Axillarlinie hinweggeht. Im Bereich der Dämpfung ist ein deutliches Bronchialathmen. Temperatur Morgens 38,3. Hustenreiz ist ziemlich stark. Sputa spärlich, hellgelb. Pat. klagt über Stiche in der linken Seite. Verordnung Priessnitz, Pulv. Doweri 0,3 g p. d., Chinin. 8/II. Husten immer noch stark. Sputa spärlich. Temp. 39,3. Pectoralfremitus über der linken Lunge hinten verstärkt. 9./II. Dämpfung hat sich hinten auf die obersten Lungenpartien ausgebreitet, auch vorn oben ist der Percussionsschall gedämpft. Auscultation: Bronchialathmen und Knisterrasseln im Bereich der Dämpfung. Hustenreiz besteht noch immer. Expectoration sehr spärlich. 10./II. Hinten links

ist Knisterrasseln ausgiebiger, nebenbei auch mittel- und grossblasiges Rasseln zu hören. Fieber auf die Norm gesunken. 11./II. Dämpfung und Bronchialathmen hinten und vorn sind schon geringer. Knisterrasseln und mittelgrossblasiges Rasseln. Allgemeinbefinden sehr gut. 13./II. Dämpfung ist fast ganz verschwunden. Rasselgeräusche nur hinten. Husten immer noch vorhanden, aber nicht so stark wie früher. 15./II. Kein deutliches Bronchialathmen. Man hört nur verschärftes Inspirium, von Zeit zu Zeit Rasselgeräusche. Expectoration viel reichlicher. Verordnung: Inf. Cort. Quillajae. 17./II. Hustenreiz ist noch bedeutend, Expectoration viel reichlicher und leichter. 19./II. Expectoration reichlich mit einzelnen Blutbeimengungen. Vorn links besteht noch immer etwas kürzerer Percussionsschall, Athmungsgeräusch hier normal. 20./II. Rechts vorn verlängertes Exspirium mit bronchialem Charakter. Percussionsschall hier gedämpft und tympanitisch. Temp. 38,5. 21./II. Im Bereich der Dämpfung Brochialathmen und während des In- und Exspiriums kleinblasiges Rasseln. Temp. 39,0. 24./II. Die Temperatur wieder normal. Dämpfung mit Rasseln besteht noch immer. Hustenreiz nicht stark, Expectoration ziemlich leicht. 28./II. Die Dämpfung rechts fast ganz verschwunden, es besteht noch zeitweise Rasseln. Expectoration leicht. Husten sehr gering.

Nr. LXIII. W. Kriwzow, Schneider, 56 a. n. Aufgenommen 23./VII. Diagnose: Bronchitis chronica. Ernährungszustand ziemlich gut. Pat. klagt über geringe Athemnoth und sehr trockenen Husten, besonders in der Nacht. Percussionsschall überall hell. Bei der Auscultation hört man zahlreiche pfeifende und schnurrende Geräusche. Auswurf sehr gering und erschwert. Verordnung: Inf. Cort. Quillajae. 25./VII. Husten immer noch stark. Sputa sind reichlicher und kommen leichter heraus. 27./VII. Husten hat etwas nachgelassen, so dass Pat. ruhiger schlafen kann. Sputa sind ziemlich dünnflüssig, schleimig. 30./VII. Husten immer noch vorhanden, aber nicht so stark wie früher. Sputa werden bedeutend leichter expectorirt. 4./VIII. Pat. klagt über keine Beschwerden, Husten hat bedeutend nachgelassen. Athemnoth nicht mehr vorhanden. 6./VIII. Der Zustand des Pat. ist derselbe wie vor 2 Tagen. Es wird ihm weiter noch Inf. Cort. Quillajae verordnet.

Nr. LXIV. W. Rattasep, Soldat, 23 a. n. Aufgenommen 9./II. Diagnose: Phthisis pulmonum incipiens. Percussion: rechterseits vorn oben der Lungenschall kürzer wie linkerseits. Auscultation: ausgebreitetes verschärftes Inspirium auf beiden Seiten. Bronchiales Athmen rechts in der Fossa infraclavicularis. Rechts hinten in der Regio scapularis trockene Rasselgeräusche. Husten ziemlich quälend. Schleimig-eiteriges Sputum, mässig viel abgesondert, von zäher Consistenz. Elastische Fasern vorhanden. Behandlung: bis zum 12./II. Pulvis Doweri 0,3 g p. d. 12./II. Der Husten lässt nicht nach. Hinzutreten von Stichen in der linken Seite. Priessnitz und Inf. Cort. Quillajae 5,0 : 200,0, Tinct. Opii simpl. 2,0, Syr. simpl. 20,0. 2stündlich 1 Esslöffel. 14./II. An Stelle des Bronchialathmens verschärftes Inspirium. Husten geringer, lockerer. 21./II. Der Allgemeinzustand des Pat. bedeutend gebessert; Husten sehr gering. 24./II. Verschärftes Inspirium noch vorhanden. Percussionsschall heller. 28./II. Husten, Auswurf und Geräusche haben aufgehört. Quillajainfus wird ausgesetzt.

Nr. LXV. M. Pertelnik, Knecht, 54 a. n. Aufgenommen 4./VII. Diagnose: Emphysema pulmonum. Ernährungszustand gut. Geringe Athemnoth. Sputa eiterig-schleimig. Sehr starker Husten. Abgeschwächtes Inspirium und verlängertes Exspirium. Sehr verbreitete trockene Rasselgeräusche. Absolute Herzdämpfung verkleinert. Es wird verordnet: Inf. Quillajae. 6./VII. Die Sputa sind etwas reichlicher, dünnflüssiger und kommen leichter heraus. Husten immer noch sehr stark. 8./VII. Husten geringer, Rasselgeräusche nicht so zahlreich. Sputa werden leicht expectorirt. 12./VII. Husten bedeutend geringer. Athemnoth verschwunden. Es wird verordnet: Inf. Senegae ex 15,0 : 150, Syr. simpl. 20,0. 14./VII. Pat. klagt über sehr starkes Kratzen im Rachen und der Husten soll nach ihm wieder grösser sein, daher wird wieder Inf. Quillajae verordnet. 16./VII. Pat. fühlt sich wieder besser. Husten viel seltener, Sputa werden leicht expectorirt.

Nr. LXVI. H. Karja, verabschiedeter Soldat, Matrose, 75 a. n. Aufgenommen 10./III. Diagnose: Emphysema pulmonum. Sichtbare Schleimhäute nicht cyanotisch. Sehr starke Athemnoth. Heftiger Husten. Sputa wenig, eiterig-schleimig. Untere Lungengrenzen um einen Intercostalraum tiefer als normal. Percussionsschall überall hell. Absolute Herzdämpfung bedeutend vermindert. Ueberall verlängertes Exspirium, ausserdem links vorn einzelne feuchte und zahlreiche trockene Rasselgeräusche. Behandlung: Inf. Cort. Quillajae. 17./III. Husten geringer, Sputa sehr reichlich, werden leicht expectorirt. Geräusche nicht so zahlreich. 20./III. Athemnoth geringer, Sputa sehr reichlich, Husten bedeutend geringer. 27./III. Pat. fühlt sich ganz gut und klagt nur über unbedeutenden Husten. Sputa kommen viel leichter heraus und sind bedeutend flüssiger als früher.

Nr. LXVII. E. Jürgenson, Kaufmann, 31 a. n. Aufgenommen 8./IV. Diagnose: Pneumonia crouposa. Ernährungszustand gut. Pat. klagt über Stiche in der linken Brusthälfte. Athmen ist oberflächlich und beschleunigt. Links vorn eine Dämpfung, die in diejenige des Herzens übergeht. Hinten und seitlich auch Dämpfung vorhanden. Fremitus pectoralis ist an der linken Seite bedeutend verstärkt. An der Stelle der Dämpfung hört man Bronchialathmen und crepitirende Rasselgeräusche. Husten ist stark. Sputa rostfarben. Temp. 38,9. Behandlung: Wein und Priessnitz. 12./IV. Crepitirende Rasselgeräusche sind verbreiteter, Husten stark, Sputa sehr zäh, schleimig. Temp. Abends 38,2. Es wird verordnet: Inf. Cort. Quillajae. 14./IV. Die Dämpfung vorn und hinten geringer. Crepitirende Geräusche immer noch vorhanden. Husten nicht so heftig. Sputa etwas dünnflüssiger und kommen leichter heraus. 18./IV. Die Dämpfung und crepitirende Rasselgeräusche sind vorn verschwunden. Husten bedeutend geringer. Pat. fühlt sich ganz gut. 19./IV. Auch hinten ist keine Dämpfung mehr vorhanden. Husten hat nachgelassen, hinten hört man noch einzelne feuchte Rasselgeräusche.

Nr. LXVIII. J. Käggo, Feldarbeiter, 31 a. n. Aufgenommen 25./IV. Diagnose: Phthisis pulmonum. Ernährungszustand schlecht. Pat. sieht sehr anämisch aus. Die beiden Lungenpartien gedämpft, rechts oben stärker wie links. In der rechten Fossa infraclavicularis ist der Percussionsschall etwas tympanitisch und zeigt Wintrich'schen

Schallwechsel. Rechts wie links hört man sehr verbreitete feuchte Rasselgeräusche. Rechts haben sie einen klingenden Charakter. Husten stark. Sputa wenig, zäh, schmierig-eiterig. Elastische Fasern vorhanden. Fieber; in der Nacht Schweiss. Behandlung: Antifebrin und Inf. Cort. Quillajae. 28./IV. Sputa kommen bedeutend leichter heraus, sind viel dünnflüssiger. Husten quält den Pat. weniger. 30./IV. Die Zahl der Rasselgeräusche auch geringer. Pat. fühlt sich bedeutend besser. Husten immer vorhanden, aber nicht so stark wie früher. 1./V. Husten bedeutend geringer, Sputa werden leichter ausgehustet. Rasselgeräusche nur links vorn vorhanden. 5./V. Husten ist sehr gering. Pat. fühlt sich gut.

Nr. LXIX. J. Koplus, Feldarbeiter, 57 a. n. Aufgenommen 14./I. Diagnose: Emphysema pulmonum. Allgemeiner Ernährungszustand gut. Lippen etwas cyanotisch, Thorax fassförmig. Die auxiliären Athmungsmuskeln ein wenig hypertrophirt und gespannt. Untere Lungengrenzen tiefer als normal. Absolute Herzdämpfung verkleinert. Unterer Leberrand unter dem Rippenbogen deutlich fühlbar. Percussionsschall voll, etwas tympanitisch. Das vesiculäre Athmungsgeräusch abgeschwächt. Ausgebreitete trockene Rasselgeräusche. 16./I. Husten sehr heftig. Sputa zäh, schleimig. Expectoration erschwert. Es wird verordnet: Inf. Rad. Senegae 15,0 : 200,0, Syr. simpl. 20,0. 22./I. Befinden gut, Expectoration weniger erschwert, Sputa aber noch ziemlich zähe. Pat. klagt über sehr bitteren Geschmack der Arznei und nimmt sie ungern. 26./I. Expectoration leichter. Rasselgeräusche haben abgenommen. Pat. bekommt Inf. Cort. Quillajae. 30./I. Pat. fühlt sich besser. Sputa sind dünnflüssiger und kommen leichter heraus. Die Rasselgeräusche nur hinten. 7./II. Rasselgeräusche nur in den unteren tieferen Lungenpartien hörbar. Husten wenig. Sputa reichlich und dünnflüssig.

Nr. LXX. J. Menjawsky, Soldat, 23 a. n. Aufgenommen 17./II. Diagnose: Bronchitis acuta. Pat. klagt über sehr starken trockenen Husten. Percussion: nichts Abnormes. Auscultation: gröbere schnurrende Geräusche. Temperatur am Abend etwas erhöht. 18./II. Da der Husten sehr stark und Sputa sehr schwer ausgehustet werden, bekommt Pat. Inf. Cort. Quillajae. 20./II. Husten geringer. Sputa kommen leichter heraus und sind dünnflüssiger. 22./II. Allgemeinbefinden des Pat. ist gut. Husten hat bedeutend nachgelassen, Sputa werden leicht expectorirt.

Nr. LXXI. Carl Deks, verabschiedeter Soldat, 60 a. n. Aufgenommen 11./II. Diagnose: Bronchitis chronica. Pat. ist äusserst kurzathmig, leidet an quälendem Husten und expectorirt reichliche Mengen eines zähen, gelblichen Sputums. Untere Lungenpartien etwas tiefer als normal. Auscultatorisch hört man abgeschwächtes Inspirium und verlängertes Exspirium, einzelne feuchte und trockene Rasselgeräusche. 12./II. Pat. ist sehr kurzathmig, klagt über Schmerzen im Rücken und in der Brust, bekommt Priessnitz und Quillajainfus. 17./II. Athemnoth sehr beträchtlich, Pat. ist schwach, Husten etwas geringer, Sputa dünnflüssiger. 20./II. Pat. fühlt sich besser, Sputa kommen leichter heraus. Hustenreiz und Athemnoth geringer. 25./II. Husten hat nachgelassen und Pat. fühlt sich wohl.

II.

Ueber Senegin.

Von

Joseph Atlass aus Rumänien.

A. Chemischer Theil.

I. Historisches.

Nachdem Kobert gefunden hatte, dass die Quillajarinde zwei wirksame Glycoside, die Quillajasäure und das Sapotoxin, enthält, lag es sehr nahe, die Frage aufzuwerfen, ob sich nicht aus der Senegawurzel ebenfalls zwei, den oben genannten ähnliche oder identische Körper isoliren lassen. Kobert hat diese Frage ebenfalls in Angriff genommen und mir die Fortsetzung übertragen, nachdem er constatirt hatte, dass in der That auch hier zwei wirksame Glycoside vorhanden sind.

Die officinelle Radix Senegae, deren Anwendung in der Heilkunde, wie wir später sehen werden, seit mehr als einem Jahrhundert üblich ist, stammt von Polygala Senega L., einer zu den Polygaleen gehörenden und in mehreren Staaten von Nordamerika, wie Virginia, Kentucky, Tennessee, Georgia, Alabama und Texas, einheimischen Pflanze. Häufig ist sie aber verfälscht [1]) mit Wurzeln anderer Species. Besonders oft handelt es sich um eine Sorte, die von amerikanischer competenter Seite zwar als eine Polygala anerkannt wird, ohne jedoch P. Senega zu sein. (Siehe darüber auch im Nachtrag.)

Thomas Greenish [2]), welcher zuerst die Aufmerksamkeit auf sie lenkte, fand die Abkochung derselben viel weniger scharf schmeckend, als die der wirklichen Senega. Er bildet einen Querschnitt dieser Pflanze ab und spricht sich dahin aus, dass sie möglicher Weise eine junge Senegawurzel ist.

---

[1]) Ob die beiden Varietäten Polygala Senega albida Michaux und Polygala Senega rosea Michaux chemische Verschiedenheiten darbieten, ist mir unbekannt; ich fand sie in der darauf bezüglichen Litteratur fast nie erwähnt.

[2]) Thomas Greenish, The microscope in materia medica. Pharmac. Journ. and Trans. Bd. IX. 1878, 7. Sept. p. 193.

Geo Goebel[1]) unterzog diese Sorte einer erneuten Untersuchung und seine genauesten Nachforschungen ergaben nur, dass sie von den Southern States kommt. Er nennt sie daher südliche Senega, zum Unterschied von der Polygala Senega, die als nördliche bezeichnet wird.

Endlich gelang es Maish[2]), die Species zu bestimmen: sie erwies sich als Polygala Boykinii Nuttal. Diese Species ist es auch, die Greenish abbildete und Goebel südliche Senega benannte. Eine genauere chemische Untersuchung derselben scheint bisher noch nicht angestellt worden zu sein.

Im Jahre 1804 entdeckte Gehlen[3]) in der officinellen Senegawurzel einen eigenthümlichen Pflanzenstoff, den er als „Kratzstoff" bezeichnete und den Gmelin Senegin benannte.

Später untersuchte Pechier[4]) die Senegawurzel und entdeckte in derselben drei Körper: „eine in Alcohol lösliche Säure", die er Polygalasäure nannte, „einen beim Verdünnen des alcoholischen Extractes mit Wasser sich ausscheidenden Körper", den er Polygalin, und endlich „einen im Wasser löslichen Körper", den er Isolusin benannte.

Im Jahre 1832 veröffentlichte Barth. Trommsdorf[5]) eine Analyse — die älteste deutsche — der Senegawurzel und bezeichnete als wirksame Bestandtheile derselben „einen süsslich bitterlichen, kratzend schmeckenden Extractivstoff", dem er die medicinische Wirksamkeit der Senega zuschreibt; nächst diesem glaubte er einem „ekelerregenden Weichharze" und einem „kratzend schmeckenden festen Harze" ebenfalls eine specifische Wirksamkeit beimessen zu dürfen.

Die von Quévenne[6]) einige Jahre später publicirte Arbeit über Polygala Senega giebt als wirksames Princip derselben eine im freien Zustande darin enthaltene Säure, die Polygalasäure, an. Auch sind von demselben Autor die chemischen, ja sogar theilweise auch die physiologischen Eigenschaften dieser Substanz geprüft worden.

Ausser den Analysen von Pechier, Quévenne und Trommsdorf existiren meines Wissens nur noch drei ältere Analysen der Senegawurzel, nämlich von Feneuille, Dulong[7]) und Folchi[8]). Nach Feneuille ist die wirksame Substanz der Wurzel ein „Bitterstoff", nach Dulong ein „im Wasser und verdünnten Alcohol löslicher, stickstofffreier scharfer Stoff" und nach Folchi „eine im Wasser unlösliche, im heissen Alcohol lösliche, im Halse Kratzen erregende Substanz". Nach Strumpf[9]) soll darin Ammoniak neben den genannten Agentien als wirksamer Stoff enthalten sein.

---

[1]) Geo Goebel, False and true Senega. The Americ. Journ. of Pharmacy. 1881, Juli. p. 321.

[2]) Maish, False Senega. Ibid. p. 387.

[3]) Ad. Fr. Gehlen, Berliner Jahrbuch für Pharmacie. 1804. Bd. 10. p. 112.

[4]) H. Pechier (Genf), Analytische Untersuchung der Polygala-Senega-Wurzel. Repert. für die Pharmacie. Bd. 11. 1821. p. 158.

[5]) B. Trommsdorf, Pharmac. Centralblatt v. 30. Juni 1832.

[6]) T. Quévenne, Examen chimique de la racine du polygala de Virginie. Journal de Pharmacie. T. XXII et XXIII. 1836—1837.

[7]) Dulong d'Astrafort, Journal de Pharmacie. T. XIII. 1827.

[8]) Folchi, Giornalo arcadico di Roma. 1830. Annali univ. di Milano. 1827, Dec.

[9]) F. L. Strumpf, System. Handbuch der Arzneimittellehre. Bd. 1. 1848. p. 838. Es liegt dieser Angabe eine Analyse von Bouis zu Grunde, nach welcher

Was die chemische Natur des Senegins betrifft, so wurde dieselbe von Bolley[1]) zuerst richtig erkannt. Er fand, dass das Senegin, ebenso wie das Saponin, welche beide Körper er zuerst für vollkommen identisch erklärte, Glycoside sind, indem sie beim Behandeln mit verdünnten Säuren in Traubenzucker und Sapogenin zerfallen.

Schon Quévenne[2]) fand, dass beim Kochen einer Lösung seiner Polygalasäure mit HCl oder KHO eine Spaltung vor sich gehe. Er untersuchte auch die chemischen Eigenschaften dieses Spaltungsproductes, das er „acide polygalique modifié" benannte.

Die zuletzt über Senega erschienenen Arbeiten sind die von Christophsohn[3]) und Schneider[4]). Die Christophsohn'sche Arbeit, zu welcher das mit der Polygalasäure[5]) identificirte Senegin nach der Barytmethode[6]) dargestellt wurde, bringt die erste quantitative Bestimmung dieses Stoffes in der Pflanze. Ferner werden die Resultate der von Böhm mit Senegin an Thieren angestellten Versuche angeführt.

Die Schneider'sche Arbeit kommt zu folgenden Resultaten:

1. dass das Senegin (Polygalasäure) ein dem Saponin nahestehender, damit aber nicht identischer Körper ist;

2. dass die Senegawurzel drei wirksame Bestandtheile enthält, nämlich: Senegin (Polygalasäure), Weichharz und festes Harz und

3. dass nach der Christophsohn'schen quantitativen Seneginbestimmungsmethode die ganz dünnen Wurzeln oder noch besser die Rinde der Senegawurzel am meisten Senegin enthalten.

Christophsohn[7]), der sich mit Buchholz[8]), Pfaff[9]) und Bolley[10]) für die Identität des Senegins mit dem Saponin ausspricht, nimmt nach Analogie mit dem Saponin aus anderen Droguen an, dass bei der Spaltung des Senegins mit verdünnten Säuren 63—64% Zucker und 35—36% Spaltungsproduct entstehe.

Was die procentische Zusammensetzung des Senegins betrifft, so geben dafür an:

	Quévenne	Bolley	Christophsohn
C =	55,70 %	53,58 %	54,53 %
H =	7,52 „	6,23 „	8,25 „
O =	36,77 „	40,19 „	37,22 „

Christophsohn, der übrigens für das Senegasaponin keine besonderen Verbrennungsanalysen gemacht hat, spricht sich für die Formel

---

nicht nur in der Senega, sondern auch in der Seifenwurzel Ammoniak enthalten ist. Man vergl. Ann. de chim. et de phys. XXX. p. 333.

1) P. A. Bolley, Ueber Saponin und Senegin. Liebig's Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 40. 1854. p. 211.

2) l. c.

3) Christophsohn, Vergleichende Untersuchungen über das Saponin der Wurzel von Gypsophila Struthium etc. Inaug.-Dissert. Dorpat 1874.

4) C. Schneider, Ueber Radix Senegae. Archiv der Pharmacie. Bd. 207. 1875. p. 395.

5) Ueberhaupt verschwindet von da ab die Polygalasäure spurlos aus der Litteratur.

6) Vergl. darüber oben p. 3.

7) l. c.

8) Buchholz, Taschenbuch. 1811. p. 33.

9) Pfaff, System der Materia med. Bd 2. p. 110.

10) l. c.

$C_{32}H_{58}O_{22}$ aus. Berechnet man aus den Angaben der genannten drei Autoren die Durchschnittswerthe, so erhält man C = 54,60 % und H = 7,34 %, d. h. Werthe, welche sehr gut zu der von Kobert angegebenen Zusammensetzung der Quillajasäure $C_{19}H_{30}O_{10}$ stimmen, da diese Formel C = 54,54 % und H = 7,18 % verlangt.

II. Darstellung.

Ehe ich meine eigene Darstellungsmethode bespreche, muss ich auf die der genannten Autoren etwas näher eingehen.

Die von Gehlen [1]) angewandte Darstellungsweise seines Senegins bestand darin, dass er das weingeistige Extract der Senegawurzel durch Aether von Weichharz, dann durch Wasser von einer süssen und einer scharfen Materie befreite. Sein Senegin war demnach ein in Wasser und Aether unlöslicher, in Weingeist löslicher Stoff. Er ist grundverschieden von dem von mir dargestellten Senegin, welches in Wasser sehr leicht löslich, in Aether vollkommen unlöslich ist.

Nächst Gehlen war es, wie schon erwähnt, Pechier, der die Senegawurzel einer chemischen Untersuchung unterzog. Die Originalarbeit Pechier's hatte ich nicht in Händen, sondern nur folgendes Referat: „Senegadecoct, welches nicht sauer reagirt, giebt mit neutralem essigsaurem Blei einen Niederschlag, der nach dem Zersetzen und Eindunsten eine in Alcohol lösliche Säure liefert. Mit Thierkohle kann man sie farblos machen. Pechier nennt sie Polygalasäure. Polygalin nennt er einen Niederschlag, welcher beim Verdünnen des alcoholischen Extractes mit Wasser entsteht. Dieser Niederschlag schmeckt seifenartig und ist destillirbar. Der in Wasser lösliche Theil des alcoholischen Extractes schmeckt unangenehm kratzend und wird von Pechier Isolusin genannt. (Gehlen nannte diesen Körper Seifenstoff.)“

Die von Quévenne angewandte Darstellungsmethode seiner Polygalasäure ist folgende: Senegadecoct, welches sauer reagirt, wird eingedampft; nach dem Erkalten scheidet sich ein Niederschlag aus, der aus der „scharfen Materie“ und aus phosphorsauren und kohlensauren Salzen des Kalks und Eisens besteht. Die von diesem Niederschlag abfiltrirte Flüssigkeit wird mit neutralem essigsaurem Blei versetzt; es scheidet sich ein Niederschlag aus, der hauptsächlich aus Bleiverbindungen der Gerbsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Spuren des scharfen Stoffes besteht. Die von Bleizuckerniederschlag abfiltrirte Flüssigkeit wird mittelst H_2S entbleit, abfiltrirt und zur Trockene eingedampft. Das Residuum wird mit 30°igem Alcohol behandelt. Die alcoholische Lösung wird eingedampft und man erhält ein in Wasser lösliches braunes Extract, das ausser dem scharfen Stoffe noch einen gelben Bitterstoff und Spuren von Kalksalzen und Essigsäure enthält. Vom Bitterstoff lässt es sich durch Behandlung mit Aether befreien. Das so vom Bitterstoff befreite Extract wird in Wasser gelöst und mit basisch-essigsaurem Blei versetzt. Der sich absetzende Niederschlag wird in Wasser suspendirt, mittelst H_2S ent-

[1]) l. c. Siehe ferner L. Gmelin-Kraut, Handbuch der Chemie. Bd. VII. 2. p. 1030.

bleit, vom PbS abfiltrirt, das Filtrat zur Trockene eingedampft, mit 36⁰igem kochenden Alcohol behandelt; die Lösung heiss filtrirt. Beim Erkalten scheidet sich ein mehr weniger weisser Niederschlag aus, der die „scharfe Materie“ darstellt. Durch Thierkohle kann sie noch mehr entfärbt werden. Diesen „scharfen Stoff“ nennt Quévenne Polygalasäure.

In der im Jahre 1837 im Journal de Pharmacie erschienenen „Anmerkung“ zu seiner ersten Arbeit über Senegawurzel giebt Quévenne eine neue Vorschrift zur Darstellung der Polygalasäure. Sie lautet:

„Man erschöpfe Senegawurzelpulver mit 33⁰igem Alcohol und destillire ihn ab. Den syrupösen Rückstand behandle man mit Aether, um die Fette zu entfernen. Es bildet sich beim Stehen der Flüssigkeit ein Niederschlag. Man filtrire ihn ab und suspendire in Wasser. Zur trüben wässerigen Suspension setze man etwas Alcohol hinzu, um die Bildung eines weisslichen Bodensatzes zu erleichtern. Nach mehrtägigem Stehen trenne man die darüber schwimmende Flüssigkeit, die hauptsächlich aus Extractivstoffen und Spuren von Polygalasäure besteht, durch Decantiren vom Niederschlag ab. (Man kann den Verlust an Polygalasäure vermeiden, indem man sie mittelst der früher angegebenen Bleibehandlung wieder gewinnt.) Man löse nun den Niederschlag in heissem 36⁰igen Alcohol und behandle die Lösung mit Thierkohle. Heiss filtrirt, scheidet sich nach dem Erkalten der alcoholischen Lösung ein weisser pulveriger Niederschlag aus. Das ist die reine Polygalasäure.“

Das Verfahren, welches Christophsohn einschlug, um Senegin darzustellen, ist das folgende: Gröblich gepulverte Senegawurzel wurde wiederholt mit Wasser ausgekocht, die vereinigten wässerigen Decocte bis zum Extract eingedampft und dieses mit Alcohol von 83⁰ Tr. wiederholt ausgezogen. Die heiss filtrirten alcoholischen Decocte liessen beim Erkalten aber keine Flocken fallen, wie dieses bei den Seifenwurzeln der Fall war. Von den vereinigten alcoholischen Decocten wurde nun der Weingeist abdestillirt, der Rückstand in einer geringen Menge Wasser gelöst und mit gesättigtem Barytwasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde in Wasser vertheilt und längere Zeit mit Kohlensäure behandelt. Die Flüssigkeit wurde hierauf einige Stunden auf dem Dampfbade erwärmt und von dem ausgeschiedenen kohlensauren Baryt abfiltrirt. Das Filtrat wurde zur Trockene verdunstet, der Rückstand in Wasser gelöst, vom kohlensauren Baryt abfiltrirt, die Flüssigkeit bis zur Syrupconsistenz abgedampft und wieder mit gesättigtem Barytwasser versetzt. Der ausgeschiedene Niederschlag von Seneginbaryt war jetzt bedeutend heller gefärbt wie der bei der ersten Fällung erhaltene; er wurde wieder in wässeriger Lösung durch Kohlensäure zerlegt, hierauf wurde die Operation in derselben Weise ausgeführt, wie schon vorhin beschrieben; es war indess nöthig, dass noch ein 3. und 4. Mal die Barytfällung wiederholt wurde, bevor das letzte Product farblos zu erhalten war. Dieses wurde nach dem Abfiltriren des kohlensauren Baryts zur Trockene verdampft, hierauf in einen Kolben gebracht und mit Alcohol von 95⁰ Tr. ausgekocht. Beim Erkalten der heiss filtrirten alcoholischen Lösung schieden sich weisse Flocken von Senegin aus.

Die von mir angewandte Darstellungsmethode zerfällt in zwei Operationen:

1. Gewinnung meiner Polygalasäure und
2. Gewinnung meines Senegins.

Sie ist dieselbe, die Kobert und Pachorukow zur Darstellung von Quillajasäure und Sapotoxin benutzten.

1. Gewinnung der Polygalasäure. 100,0 g klein zerschnittener Senegawurzel wird mit der fünffachen Menge destillirten Wassers 3 Mal nach einander im Kessel auf freiem Feuer gekocht. Die vereinigten, sauer reagirenden Decocte werden mit neutralem essigsaurem Blei im Ueberschuss versetzt. Der dabei sich bildende grüngelbliche Niederschlag setzt sich sehr schnell und leicht ab. Ich will ihn mit P. bezeichnen. Er wird von der darüber stehenden, gelb gefärbten Flüssigkeit abfiltrirt und sehr sorgfältig mit bleiacetathaltigem Wasser auf dem Filter so lange gewaschen, bis das Filtrat bei probeweisem Zusatz von ammoniakalischer Bleiessiglösung keinen Niederschlag mehr giebt. Alsdann wird der Niederschlag (P.) von dem grössten Theile des vorhandenen Bleies mittelst verdünnter Schwefelsäure befreit, mit etwas erwärmtem Wasser angerührt und nach Abfiltriren vom ausgefallenen schwefelsauren Blei der Rest des Bleies aus dem Filtrate durch Schwefelwasserstoff entfernt. Nach längerem Erwärmen auf dem Dampfbade und nach Zusatz von etwas Alcohol setzt sich das Schwefelblei ab. Das Filtrat vom Schwefelblei hat eine schön rothe Farbe. Es wird auf dem Wasserbade zur Trockene eingedampft und das Residuum in kochendem starken Alcohol gelöst. Diese Lösung, heiss filtrirt, scheidet beim Erkalten einen Niederschlag ab. Nun wird Aether so lange hinzugesetzt, als noch eine Fällung entsteht. Der Niederschlag ist hellrosaroth gefärbt. Durch wiederholtes Schütteln mit Aether resp. Auflösen in kochendem Alcohol und neues Fällen mit Aether lässt er sich von dem grössten Theile der Farbstoffe befreien. Unter der Luftpumpe getrocknet und zu einem feinen Pulver zerrieben, erhalten wir eine weissliche oder röthlichweisse Substanz. Diese nenne ich Polygalasäure.

Sie ist, wie ein Blick auf die früheren Auseinandersetzungen zeigt, mit der Polygalasäure von Quévenne nicht identisch, wohl aber mit der von Pechier, nur dass sie etwas reiner ist. Bei Quévenne ist sie mit den Worten „Spuren des scharfen Stoffes, welche vom neutralen Bleiacetat mit gefällt werden", bezeichnet.

2. Gewinnung des Senegins. Das vom Niederschlage P. befreite Filtrat, welches gelb gefärbt ist, wird mit basisch essigsaurem Blei im Ueberschuss versetzt. Nach längerem Schütteln in einer Kolbenflasche und Erwärmen auf dem Dampfbade setzt sich ein reichlicher, klumpiger, gelb gefärbter Niederschlag ab. Auf ein Filter gebracht, wird er mit Alcohol gewaschen und dann zur Entfernung der Hauptmenge des Bleies mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und filtrirt. Das Filtrat vom ausgefallenen Bleisulfat wird mittelst Schwefelwasserstoff dann noch vollständig entbleit. Das Schwefelblei aus der Seneginlösung setzt sich im Gegensatze zu dem aus der Polygalasäurelösung ungemein leicht und rasch ab. Die Seneginlösung wird vom Schwefelblei abfiltrirt und auf dem Dampfbade zur Trockene eingedampft. Der Verdampfungsrückstand wird in kochendem starken Alcohol gelöst und heiss filtrirt. Beim Erkalten trübt sich das Filtrat. Man setzt Aether

so lange hinzu, als noch eine Fällung sich bildet. Der Niederschlag, der nur schwach gelblich gefärbt ist, wird zu wiederholten Malen in kochendem Alcohol gelöst, heiss filtrirt und aus dem Filtrate durch Aether gefällt. Auf diese Weise lässt er sich fast gänzlich von den anhaftenden Farbstoffen befreien. Der so gereinigte Niederschlag wird im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet und zu einem feinen weissen Pulver zerrieben. Diese Substanz ist mein Senegin. Es ist identisch mit der Polygalasäure von Quévenne.

Ich hatte zwei Sorten von Senegawurzel in Händen, die von Gehe & Co. verschrieben waren: die nördliche (Polygala Senega) und die südliche (Polygala Boykinii). Ausser diesen beiden Sorten hatte ich eine kleinere Quantität nördlicher Senegawurzel zur Verfügung, die viel älter als die von Gehe mir zugesandte zu sein schien. Indem ich die Polygalasäure- und Seneginmengen verglich, welche ich aus jeder dieser Senegawurzel erhielt, kam ich zur Ueberzeugung, dass die Seneginmengen bei allen dieselbe war. Für die nördliche Senega bestimmte ich die gewonnene Seneginmenge quantitativ und fand, dass aus 20,0 g Wurzel 0,328 g Senegin gewonnen war, was 1,64 % ausmacht.

Dasselbe gilt jedoch nicht von der Polygalasäure: trotz wiederholter sorgfältigster Verarbeitung der südlichen Senegawurzel konnte ich aus ihr nur Spuren von Polygalasäure gewinnen. Was die nördliche betrifft, so fand ich bei allen Bestimmungen in der älteren Sorte mehr Polygalasäure, als in der frischeren.

Ehe ich weiter fortfahre, möchte ich auf eine mir während der Darstellung oft vorgekommene auffallende Erscheinung aufmerksam machen. So oft ich die Bleiverbindungen der Polygalasäure und des Senegins, statt erst mit verdünnter Schwefelsäure und dann mit Schwefelwasserstoff, von Anfang an mit Schwefelwasserstoff von Blei zu befreien versuchte, erhielt ich jedes Mal nur Spuren meiner Substanzen. Es muss also die längere Einwirkung von Schwefelwasserstoff zerstörend oder verändernd auf Polygalasäure und Senegin einwirken.

Auch Christophsohn hat schon dieselbe Erfahrung gemacht. Auf p. 20 seiner Dissertation sagt er: „Ferner habe ich die Erfahrung gemacht, dass Saponin bei längerer Einwirkung von Schwefelwasserstoff fast ganz zersetzt wird.“ Für fernere Darstellungen merke man sich also, dass die Einwirkung des Schwefelwasserstoffes eine möglichst kurzdauernde sein muss. In welcher Weise dabei die beiden Glycoside chemisch verändert werden, darüber habe ich keine Versuche angestellt; mir genügt es, constatirt zu haben, dass sie als solche verschwinden.

III. Eigenschaften des Senegins.

Das mehrmals durch Umfällen gereinigte Senegin ist ein weisses, leichtes, geruchloses Pulver, welches sich unter dem Mikroskop als aus rundlichen Kugeln und Conglomeraten derselben bestehend erweist. Der Geschmack desselben ist unangenehm scharf und hinterlässt ein Kratzen im Halse; sein Staub erregt heftiges Brennen in der Nase und Niesen. In die Augen gerathen, verursacht es Thränenträufeln, Lichtscheu und Brennen.

Beim Erhitzen auf Platinblech bläht sich das Senegin zunächst zu einer voluminösen Kohle, welche dann vollkommen ohne Rückstand verbrennt. Auf 100° einige Tage lang erhitzt, wird es erst hellbraun, später dunkelbraun. Feuchter Luft ausgesetzt, nimmt es an Volumen zu, indem es eine grosse Menge Wasser absorbirt. Ich bestimmte den bei meiner Darstellungsart gewöhnlichen Wassergehalt des Senegins, indem ich eine bestimmte Menge der durch Aetherfällung dargestellten Substanz 4 Tage lang bei 100° bis zum constanten Gewichte trocknete. Ich fand dabei einen Gewichtsverlust von 6%.

Die Löslichkeitsverhältnisse sind folgende. Das Senegin ist sehr leicht und klar in Wasser löslich. Leicht löslich ist es auch in verdünntem Alcohol und zwar um so leichter, je wasserhaltiger der Alcohol ist. Schwer löslich ist es in kaltem 96°igen Alcohol; beim Erwärmen löst es sich ganz klar auf; die Lösung trübt sich aber beim Erkalten. Unlöslich ist das Senegin in absolutem kalten Alcohol; in kochendem absoluten Alcohol löst es sich ganz klar auf, um beim Erkalten wieder auszufallen. In Chloroform, sowohl kaltem wie heissem, ist das Senegin sehr schwer löslich; leichter in einem Gemisch von Alcohol und Chloroform, am leichtesten in einem Gemisch von 1 Th. Alcohol und 4 Th. Chloroform. In kaltem Amylalcohol ist das Senegin völlig unlöslich, leichter in kochendem. Vollständig unlöslich ist das Senegin in Aether, Schwefelkohlenstoff, Benzin, fetten und ätherischen Oelen — sowohl in der Kälte, wie auch in der Wärme.

Wässerige Seneginlösungen reagiren neutral; beim Schütteln erzeugen sie reichlichen Schaum wie Seifenwasser. Beim Stehen am Licht werden die anfangs kaum merkbar gelben concentrirten Lösungen immer dunkler gefärbt. Wässerige, nicht sterilisirte, aber vollkommen klare Seneginlösungen trüben sich nach 1—2 wöchentlichem Stehen in Flaschen, indem sich fadenförmige Flocken ausscheiden. An der Oberfläche kommt es zur Bildung von Pilzrasen.

Wässerige Lösungen des Senegins besitzen nur im geringen Grade die Eigenschaft, feine Partikelchen, wie z. B. Schwefelblei, in Suspension zu erhalten, und unterscheiden sich dadurch sehr wesentlich von Sapotoxinlösungen. Werden wässerige Seneginlösungen nach Zusatz von verdünnten Säuren gekocht, so trüben sich nach einiger Zeit die klaren Lösungen, indem sich ein gallertiger Niederschlag ausscheidet. Die vom Niederschlag abfiltrirte Flüssigkeit reducirt Fehling'sche Lösung. Es erfolgt demnach eine Spaltung des Senegins in eine Sapogeninart und eine reducirende Substanz, höchstwahrscheinlich eine Glycose, aber wohl kaum Traubenzucker.

Ich prüfte auch die Wirkung der wässerigen Seneginlösung auf Milch, wie es Tufanow[1]) mit dem Cyclamin that, konnte aber keine Wirkung meines Senegins auf die Fettabscheidung der Milch constatiren.

Vom Verhalten des Senegins zu einigen Reagentien ist Folgendes vielleicht bemerkenswerth.

Conc. Schwefelsäure löst Senegin erst mit gelblicher Farbe klar auf, die Farbe wird allmählig rothgelb, beim Erwärmen geht sie in Dunkelroth und endlich in Violett über. Werden einige Tropfen der violett verfärbten Lösung in Wasser eingeträufelt, so scheidet sich

[1]) cf. weiter unten in Abschnitt III dieses Bandes.

ein schwarzer Niederschlag aus. Zusatz von Kaliumbichromat zur Lösung des Senegins in Schwefelsäure lässt an der Berührungsstelle einen intensiv grünen Ring entstehen.

Conc. Salpetersäure löst Senegin mit goldgelber Farbe klar auf; beim Erwärmen entstehen keinerlei Farbenveränderungen. Kaliumbichromatzusatz erzeugt in der Kälte keinerlei Farbenwechsel; beim Erwärmen tritt eine Grünfärbung ein.

Conc. Salzsäure löst Senegin klar auf; giebt beim Erwärmen weder Trübung noch Verfärbung. Erst beim Abkühlen scheidet sich ein weisser gelatinöser Niederschlag aus. Zusatz von Kaliumbichromat giebt eine Grünfärbung beim Erwärmen.

Conc. Essigsäure löst Senegin leicht auf; beim Erwärmen keinerlei Veränderung. Kaliumbichromatzusatz erzeugt auch beim Erwärmen keinerlei Farbenwechsel.

Conc. Phosphorsäure löst Senegin in der Kälte schwer, erwärmt löst sie es vollkommen und klar. Kaliumbichromatzusatz macht keinerlei Veränderung.

Verdünnte Säuren lösen das Senegin in der Kälte leicht, beim Kochen scheidet sich ein flockiger gelatinöser Niederschlag aus; eine Ausnahme hiervon bildet die Phosphor- und Essigsäure.

Ammoniak löst Senegin mit goldgelber Farbe leicht in der Kälte auf. Beim Kochen keinerlei Veränderung. Auf Zusatz von verdünnten Säuren schwindet die gelbe Farbe; sonst keine Veränderung.

Natronlauge, Kalilauge, Alkalicarbonate verhalten sich in jeder Beziehung wie Ammoniak.

Ferridcyankaliumlösung löst Senegin gar nicht,

Ferrocyankaliumlösung dagegen beim Erwärmen leicht.

Basisch-essigsaures Blei erzeugt in wässeriger Seneginlösung einen reichlichen Niederschlag, der in Essigsäure und Salpetersäure löslich ist.

Salpetersaures Silber wird beim Kochen mit einer wässerigen concentrirten Seneginlösung reducirt; das farblose Gemisch wird zunächst gelb, dann gelbbraun und endlich scheiden sich schwarze feinste Partikelchen aus.

Sublimatlösung erzeugt mit wässeriger Seneginlösung erwärmt eine ganz leichte Trübung.

Kalt gesättigtes Barythydrat giebt in wässeriger Seneginlösung einen gelblichen Niederschlag, der in Wasser löslich ist. Von Salpeter- und Essigsäure wird der Niederschlag ebenfalls gelöst.

Conc. Gerbsäurelösung erzeugt in wässeriger Seneginlösung einen im Ueberschuss des Fällungsmittels löslichen Niederschlag.

Zinnchlorid erzeugt zu wässeriger Seneginlösung hinzugesetzt in der Wärme einen weissen Niederschlag.

Salpetersaures Quecksilberoxydul giebt mit wässeriger Seneginlösung einen weissen Niederschlag.

Frisch bereitetes Fröhde'sches Reagens erzeugt mit Senegin eine schöne Blaufärbung; auf Wasserzusatz entsteht an der Berührungsstelle eine Rothfärbung; beim Umrühren schwindet dann die Blaufärbung gänzlich, und die Lösung erscheint dann roth gefärbt.

Kaliumpermanganat wird durch Seneginlösung entfärbt.

Vorsichtiges Kochen einer alkalischen Kupferoxydlösung mit Senegin erzeugt keinerlei Fällung.

Pikrinsäure Neutrales essigsaures Blei Eisenchlorid Schwefelsaures Eisenoxydul Platinchlorid Bariumchlorid Kaliumbichromat Essigsaures Kupfer	verändern wässerige Seneginlösungen nicht.

Vergleicht man diese Reactionen mit denen, welche Pachorukow für Sapotoxin anführt, so könnte man, da auch die Darstellung beider Körper die gleiche ist, wohl veranlasst werden, sie für identisch zu halten. Ich werde jedoch weiter unten zeigen, dass sie sich in der Giftigkeit unterscheiden, so dass ich die Frage bis dahin offen lassen muss und, wie ich vorher bemerke, dort mit nein beantworten werde.

IV. Eigenschaften der Polygalasäure.

Die Polygalasäure ist ein immer noch trotz wiederholter Reinigung röthlich gefärbtes, leichtes, lockeres, geruchloses Pulver, das sich unter dem Mikroskop ebenfalls wie das Senegin aus Kugeln und Kugelconglomeraten bestehend erweist. Der Geschmack der Polygalasäure ist wie der des Senegins unangenehm widrig, scharf und ruft ein Kitzelgefühl im Rachen und Husten hervor; sein Staub erregt Niesen. Beim Erhitzen auf Platinblech bläht sich die Polygalasäure zunächst zu einer voluminösen Kohle auf, die dann verbrennt und einen Rückstand hinterlässt. Derselbe erweist sich hauptsächlich aus Kalksalzen bestehend. Vollkommen aschenfrei wie beim Senegin gelang es mir nicht, die Polygalasäure darzustellen. Dieselbe hält eben vermöge ihrer Säurenatur energisch Basen zurück. Ebenso wie Senegin nimmt die Polygalasäure, der feuchten Luft ausgesetzt, an Volumen zu, indem sie viel Wasser absorbirt.

In Wasser ist die Polygalasäure leicht und klar löslich. Ihr Verhalten gegen verdünnten und absoluten Alcohol, gegen Chloroform, Chloroform-Alcoholgemisch, Amylalcohol, Aether, Schwefelkohlenstoff, Benzin, fette und ätherische Oele — sowohl in der Kälte, als beim Erwärmen — unterscheidet sich in nichts von dem des Senegins. Dass sie sich gegen Alcohol ebenso verhält wie Senegin, ist bemerkenswerth; bekanntlich unterscheiden sich Sapotoxin und Quillajasäure in dieser Beziehung von einander sehr wesentlich.

Wässerige Polygalasäurelösungen reagiren im Gegensatz zu denen des Senegins deutlich sauer. Sie schäumen beim Schütteln ebenso stark wie Seneginlösungen. Beim Stehen zersetzen sich wässerige Polygalasäurelösungen noch leichter als Seneginlösungen: sie trüben sich, und ihre Oberfläche zeigt Bildungen von Pilzrasen. Auch die dunklere Verfärbung unter dem Einflusse des Lichts geht bei den Polygalasäurelösungen rascher vor sich als bei den Seneginlösungen.

Werden wässerige Polygalasäurelösungen nach Zusatz von verdünnten Säuren gekocht, so scheidet sich ein flockiger Niederschlag aus, und die vom Niederschlag abfiltrirte Flüssigkeit reducirt Feh-

ling'sche Lösung. Es ist demnach die Polygalasäure gleich der Quillajasäure ein saures Glycosid. Da die saure Reaction bei beiden Glycosiden eine überaus schwache ist, so könnte man versucht sein zu glauben, dass dieselbe vielleicht nur von anhaftender Essigsäure, die von der Darstellung her beigemischt ist, herrühre. Aber ich konnte die Polygalasäure umfällen aus Alcohol so oft ich wollte, die saure Reaction blieb sich immer gleich. Für die saure Natur spricht auch die Fällbarkeit durch neutrales Bleiacetat, wodurch kein einziges neutrales Glycosid gefällt wird. Auch das hartnäckige Zurückhalten von Kalksalzen spricht, wie schon erwähnt, für den sauren Charakter des in Rede stehenden Glycosides. Freilich ist die Säure so schwach, dass man die Carbonate des Calciums und Bariums damit nicht zersetzen kann, aber mit anderen glycosidischen Säuren wie z. B. mit der von Zweifel entdeckten Ergotinsäure gelingt dieses ebenfalls nicht.

Das Verhalten der Polygalasäure zu Reagentien ist naturgemäss dem des Senegins sehr ähnlich.

Conc. Schwefelsäure löst Polygalasäure mit rothgelber Farbe auf, die allmählig in Roth, Dunkelroth und beim Erwärmen in Dunkelviolett übergeht. Kaliumbichromatzusatz lässt an der Berührungsstelle einen intensiv grünen Ring entstehen.

Conc. Salpetersäure löst Polygalasäure mit rubinrother Farbe; Zusatz von mehr Salpetersäure lässt die Farbe heller und heller bis hellgelb werden. Zusatz von Kaliumbichromat erzeugt nur beim Erwärmen eine Grünfärbung.

Conc. Salzsäure löst Polygalasäure mit goldgelber Farbe auf; beim Erwärmen treten keinerlei Farbenveränderungen ein. Zusatz von Kaliumbichromat giebt eine Grünfärbung nur beim Erwärmen, wobei die anfangs klare Flüssigkeit beim Erkalten sich trübt.

Conc. Phosphorsäure löst Polygalasäure mit goldgelber Farbe in der Kälte schwer, in der Wärme leicht auf, wobei keinerlei Farbenveränderungen zu bemerken sind.

Conc. Essigsäure verhält sich wie conc. Phosphorsäure.

Verdünnte Säuren lösen Polygalasäure leicht auf; beim Kochen scheidet sich ein flockiger Niederschlag aus; eine Ausnahme hiervon bildet Phosphor- und Essigsäure.

Ammoniak löst Polygalasäure mit goldgelber Farbe auf; beim Erwärmen keine Veränderung; auf Zusatz von verdünnten Säuren schwindet die gelbe Farbe und die Lösung wird farblos.

Kalilauge, Natronlauge und Alkalicarbonate verhalten sich in jeder Beziehung gleich dem Ammoniak.

Neutrales essigsaures Blei }
Basisch essigsaures Blei } erzeugen in
wässerigen Polygalasäurelösungen einen in Salpeter- und Essigsäure löslichen Niederschlag.

Ferrocyankaliumlösung löst Polygalasäure nur beim Erwärmen; in der Kälte sehr wenig.

Ferridcyankaliumlösung löst Poygalasäure gar nicht.

Salpetersaures Silber, zu einer wässerigen Polygalasäurelösung hinzugesetzt, erzeugt keinen Niederschlag; erwärmt wird die Mischung gelb, braun und es zeigen sich ganz feine schwarze Partikelchen von reducirter Silberverbindung. Wird aber zur wässerigen Polygalasäure-

lösung etwas Alkali hinzugefügt, so erzeugt Silbernitratlösung in der Kälte einen schwarzen Niederschlag, der am stärksten ist, wenn Kalilauge, am schwächsten, wenn Ammoniak hinzugefügt war.

Essigsaures Kupfer erzeugt sowohl in wässerigen als auch in alkalischen Polygalasäurelösungen keinen Niederschlag.

Dasselbe gilt von Eisenchlorid und Eisenvitriol.

Salpetersaures Quecksilberoxydul bildet in wässerigen Polygalasäurelösungen einen weissen Niederschlag.

Zinnchlorid erzeugt in der Wärme einen weissen, in Salpeter- und Essigsäure löslichen Niederschlag.

Kalt gesättigtes Barythydrat giebt einen im Ueberschuss des Barythydrats unlöslichen, in Salpeter- und Essigsäure löslichen Niederschlag.

Conc. wässerige Gerbsäurelösung erzeugt einen im Ueberschuss des Fällungsmittels löslichen Niederschlag.

Frisch bereitetes Fröhde'sches Reagens giebt eine im Augenblick der Einwirkung violette Färbung, aber weder eine Blau-, noch bei Wasserzusatz eine Rothfärbung. Nach einiger Zeit wird die Lösung braunroth.

Pikrinsäure, Platinchlorid, Bariumchlorid, Kaliumbichromat } erzeugen in wässerigen Polygalasäurelösungen keine Fällung.

Vergleicht man die chemischen Eigenschaften der Polygalasäure und des Senegins unter einander, so treten uns folgende Unterschiede entgegen, die ich für nicht unwichtig halte.

1. Die wässerige Lösung der Polygalasäure reagirt, wenn auch schwach, so doch stets sauer, während die des Senegins, wenn es sorgfältig gereinigt wird, eine neutrale Reaction aufweist;

2. die Polygalasäure besitzt in viel höherem Masse, als das Senegin, die Eigenschaft unlösliche Pulver in Suspension zu halten und

3. wird die Polygalasäure aus wässeriger Lösung auch durch neutrales essigsaures Blei gefällt, während das Senegin nur mit basisch-essigsaurem Blei einen Niederschlag giebt.

Ich kann daher denjenigen Autoren nicht Recht geben, welche Senegin und Polygalasäure identificiren.

Was das chemische Verhalten der Polygalasäure im Vergleich zu dem der Quillajasäure betrifft, so finden wir zwischen beiden Körpern fast vollkommene Identität: beide sind saure Glycoside, beide liefern mit Barythydrat und Bleiacetat Niederschläge; das Verhalten gegen die verschiedenen Lösungsmittel und Reagentien ist bei beiden Körpern das gleiche; aber im kalten absoluten Alcohol ist die Polygalasäure ziemlich unlöslich, während Quillajasäure sich darin löst.

Kobert hat die beiden Säuren für identisch gehalten; ich muss dies so lange bezweifeln, bis Analysen mich vom Gegentheil überzeugen. Zur pharmakologischen Untersuchung reichten die ausserordentlich geringen Mengen von Polygalasäure, welche ich bei meinen Darstellungen erhielt, leider nicht aus, so dass ich über etwaige Unterschiede der Wirkung der Polygalasäure und der Quillajasäure nichts auszusagen vermag. Diese Lücke muss später ergänzt werden.

B. Pharmakologischer Theil.

I. Historisches.

Das Senegin gehört zur pharmakologischen Gruppe des Saponins [1]).

Die ersten Versuche mit einem Saponin, und zwar mit dem aus der Monesiarinde gewonnenen, stellten 1841 Derosne, Henry und Payen [2]) an. Sie fanden, dass ihr Saponin (Monesin), auf Continuitätstrennungen der Haut oder der Schleimhäute gebracht, starke Schmerzen mit nachfolgender Absonderung eines plastischen Exsudates erzeugt. Es bildet sich auf der Wundoberfläche ein graues Häutchen, welches beim Monesin fester als das durch Saponaria-Saponin erzeugte aufsitzt.

Eine weitere pharmakologische Untersuchung über ein Saponin stammt von Malapert und Bonneau [3]). Diese Forscher wurden auf dasselbe durch eine zufällig stattgehabte Vergiftung von 16 Hausvögeln mit Kornradesamen enthaltendem Mehle aufmerksam gemacht. Sie experimentirten an Hunden und Vögeln mit dem aus den Kornradesamen gewonnenen Saponin, indem sie 8 g desselben in den Magen der Versuchsthiere einführten und nachher die Speiseröhre unterbanden. Als typisch für die Wirksamkeit ihres Saponins führen Malapert und Bonneau folgende Beobachtung an: 1½ Stunden nach der Einführung des Saponins bemerkte man ein Zittern, das besonders stark in den hinteren Partien des Körpers ausgeprägt war; 2 Stunden später heftige Brechbewegungen mit Dyspnoë und Beschleunigung der Herzaction; nach weiteren 2 Stunden Kräfteverfall, Motilitätsstörungen, Durchfall. Nach weiteren 5 Stunden kam es zu vollständigem Coma und 20 Stunden nach der Einführung des Giftes zum Tode. Die Section ergab Verdickung und Auflockerung der Magen- und Dünndarmschleimhaut; die Peyer'schen Plaques waren geschwellt, aber nicht geschwürig.

Malapert und Bonneau hielten die von ihnen aus den Kornradesamen gewonnene Substanz für identisch mit dem gewöhnlichen Saponaria-Saponin. In Wirklichkeit aber experimentirten die genannten Forscher mit Githagin, welches, wie aus den späteren Untersuchungen von Natanson [4]) und Pelikan [5]) ersichtlich, viel stärker als das Saponin wirksam ist. Durch die Arbeit von Natanson angeregt, untersuchte Pelikan verschiedene zur Saponingruppe gehörende Körper. Er experimentirte mit:

1. käuflichem Saponin von unbekannter Abstammung,
2. Saponin aus Quillaja Saponaria,
3. Senegin und
4. Githagin.

---

[1]) Die historischen Notizen, welche schon bei Pachorukow angeführt sind, sind hier weggelassen.

[2]) Derosne, Henry und Payen, Exam. chim. et méd. du Monesia 1841. (Schmidt's Jahrbüch. 1841. p. 287.)

[3]) Annales d'hyg. publ. et médecine lég. T. XLVII. 1852. p. 350.

[4]) Натансонъ, О сѣменахъ полеваго куколя. Дисс. С. Пбгъ 1867.

[5]) Pelikan, Berl. klin. Wochenschrift. 1867. Nr. 36. p. 186 und Bull. d. Kais. Acad. z. St. Petersb. Bd. 12. 1867. p. 253.

Seine Experimente, welche sich fast ausschliesslich auf Frösche beziehen, ergaben folgende Resultate:

1. Sowohl das käufliche Saponin, als das Githagin und Senegin bringen qualitativ gleiche Wirkungen hervor; der einzige Unterschied ist der, dass dem Githagin die stärkste, dem Senegin die schwächste Wirksamkeit zukommt.

2. 5—6 Minuten nach der Injection von 1—2 Tropfen einer conc. Saponinlösung unter die Haut des Unterschenkels des Frosches tritt totale Lähmung des Unterschenkels ein.

3. Die Reflexbewegungen des vergifteten Fusses hören auf; selbst Amputation ist nicht im Stande, die geringsten Zeichen von Bewegungen oder Gefühl zu erzeugen.

4. Die Erregbarkeit des Nervus ischiadicus sinkt und hört bald ganz auf, so dass die stärksten Inductionsströme durch den Nerv geleitet gar keine Muskelcontractionen hervorrufen; Reizung des Ischiadicus entfernt von der Intoxicationsstelle erzeugt normale Contractionen in denjenigen Muskeln, die nicht vom Gifte berührt worden sind; es treten auch Reflexbewegungen ein; die erhaltene Sensibilität thut sich durch Schmerzensäusserung kund.

5. Durchschneidung des Ischiadicus verzögert, Unterbindung der Gefässe beschleunigt den Eintritt der Lähmung des Fusses.

6. Bei directer Reizung des Muskels ergiebt es sich, dass die Reizbarkeit des Muskels länger andauert. Diejenigen Stellen des Muskels, an denen der Nerv eintritt, zeichnen sich durch eine grössere (im Vergleich zur übrigen Masse des Muskels) Reizbarkeit aus.

7. An curarisirten Fröschen ergiebt directe Muskelreizung auch keine Zuckung.

8. Bei grösseren Quantitäten des Giftes (4—5 Tropfen) bemerkt man einige Stunden nach Eintritt der beschriebenen örtlichen Paralyse auch in anderen Körpertheilen paralytische Wirkungen: Sinken der Empfindlichkeit, Aufhören der Reflexe und Stillstand des Herzens. Der Herzstillstand, selbst bei directer Application des Saponins aufs Herz, tritt immer erst nach dem Schwinden der Reflexerregbarkeit ein.

Auf Grund dieser Resultate kommt Pelikan zu den Schlüssen:

a) dass das Saponin zu den Muskelgiften gehört, noch mehr, dass es ein locales Anästheticum ist;

b) dass die in den Muskeln befindlichen Uebertragungsorgane zwischen Nerven und Muskel später oder vielleicht gar nicht gelähmt werden und

c) dass das Saponin eine wichtige Rolle in der Therapie zu spielen berufen ist.

Pelikan schliesst seinen Artikel mit den Worten: „Einige Experimente an Kaninchen haben bewiesen, dass das Saponin auch bei diesen Thieren, bei subcutaner Application, eine locale Anästhesie erzeugt; in das Auge gebracht, verengert es bedeutend die Pupille und erzeugt eine heftige Conjunctivitis."

Im Jahre 1873 erschien die Monographie von Köhler [1]): „Die locale Anästhesirung durch Saponin", worin derselbe die Resultate seiner sehr zahlreichen Experimente an Fröschen, Hunden und Kaninchen veröffentlichte.

[1]) Köhler, Die locale Anästhesirung durch Saponin. Halle 1873.

Die in Bezug auf Frösche gewonnenen Resultate bestätigen vollkommen die entsprechenden Beobachtungen von Pelikan; besonders in Betreff der örtlichen Wirkungen des Saponins stimmen sie bis in die kleinsten Details mit den von Pelikan gewonnenen überein. Er experimentirte an Kalt- und Warmblütern.

Die Wirkung des Saponins bei directer Application auf das Herz von Fröschen beruht nach Köhler auf Lähmung der Beschleunigungsnerven und nicht auf Reizung der Vagusenden. Der Tonus der Vagusendigungen ist aufgehoben. Die in der Herzmusculatur eingebetteten Ganglien, sowie die Musculatur selbst functioniren anfangs noch, schliesslich erfolgt auch Lähmung dieser Gebilde. In analoger Weise bringt die directe Application des Saponins auf die Bauchorgane Paralyse der musculösen Theile und ihrer Nerven hervor. Bei localer Application auf das Gehirn des Frosches tritt Lähmung der Bewegung und Empfindung ein, die sich rasch vom Centrum zur Peripherie weiter verbreitet. Die Capillaren an der Injectionsstelle verengern sich bedeutend, ebenso die grösseren Gefässe, wie V. cava und Aorta abdominalis, bei directer Application.

Die Versuchsreihe in Bezug auf die Saponinwirkung bei Warmblütern, wobei das Gift mittelst Injection in die V. jugularis dem Körper einverleibt wurde, ergab im Wesentlichen: Sinken der Herzfrequenz, mit endlichem Stillstand des Herzens in der Systole, wobei die Arbeit der Ventrikel früher als die der Vorhöfe sistirt, Sinken des Blutdrucks nach primärer Steigerung, Sinken der Temperatur und der Athemfrequenz. Die Lähmung des Blutdrucks und der Respiration betrifft hierbei das Centrum dieser Functionen im Gehirne. Das Rückenmark und die peripheren Nerven werden bei der Injection in die Venen nicht gelähmt.

Bei Einführung von Saponin in den Magen sinken ebenfalls Blutdruck, Puls-Athemfrequenz und Temperatur, wenn auch langsam. Lähmungen der Extremitäten traten, wie bei Injection in die Venen, nicht ein. Aenderungen in der Qualität und Quantität der Excrete wurden nicht beobachtet.

In einer zweiten Arbeit bespricht Köhler[1]) den Antagonismus der physiologischen Wirkungen des Saponins und Digitalins. Aus derselben soll hervorgehen, dass bei kleinen Dosen, die in das Blut der Frösche eingeführt werden, folgender Antagonismus zwischen beiden Giften bestehe: die durch Saponin zum Sinken gebrachte Herzfrequenz werde zur Norm gehoben durch die Einführung von Digitalin in den Körper und auch umgekehrt. Bei grossen Dosen aber verschwinde dieser Antagonismus und im Gegentheil trete nun der Tod durch die vereinte Wirkung beider Gifte rascher ein, als durch die Wirkung eines jeden derselben für sich.

Ich habe die Arbeiten von Pelikan und Köhler deshalb genauer besprochen, weil sie für die Kenntniss der Saponinwirkung die grundlegenden gewesen sind. Die Pelikan'sche Arbeit berührt ausserdem die uns hier interessirenden physiologischen Wirkungen des Senegins.

Ausser den schon besprochenen Arbeiten existirt eine grosse Reihe

---

[1]) Ueber den Antagonismus der physiologischen Wirkungen des Saponins und Digitalins. Archiv f. exp. Path. u. Pharmakologie. 1873. Bd. 1. H. 2. p. 138.

von Untersuchungen, die sich auf die physiologischen Wirkungen, sowohl des gewöhnlichen Saponins, als auch anderer zur Saponingruppe gehörenden Körper bezieht. Es sind dies die Arbeiten von Schroff[1]), Eulenburg[2]), Buchheim und Eisenmenger[3]), Scharling[4]), Dragendorff und Böhm[5]), Fedotow[6]), Przybyszewsky[7]), Keppler[8]), Lautenbach[9]), Scherschenewitsch[10]), Loque Marius[11]), Lhomme[12]), Kobert[13]), Tufanow[14]), Pachorukow[15]).

Die durch Pelikan entdeckte und von Köhler bestätigte anästhesirende Wirkung des Saponins wurde später von Eulenburg, Przybyszewsky und Keppler auch an Menschen untersucht. Keppler, der durch eine Selbstinjection von 0,1 g Handelssaponin nach 6tägigem Krankenlager fast ums Leben gekommen war, entschied die Frage über die praktische Anwendbarkeit des Saponins im negativen Sinne. Aus seinem lebensgefährlichen Selbstversuche erfolgt, dass, abgesehen von den durch Resorption des Saponins erzeugten Allgemeinerscheinungen, das Saponin auch an der Injectionsstelle hochgradigste Entzündungserscheinungen bedingt, und „dass daher dem Saponin kein Platz unter den chirurgisch verwerthbaren Anästheticis gebührt".

Was die von Pelikan und Köhler betonte muskellähmende Wirkung des Saponins betrifft, so wurde dieselbe von Buchheim und Eisenmenger, Przybyszewsky, Fedotow, Lhomme genauer untersucht und bestätigt.

Auf die zerstörende Wirkung des Saponins auf rothe Blutkörperchen machten zuerst Fedotow und Przybyszewsky aufmerksam. Besonders genau wurde das Saponin in dieser Beziehung von Scherschenewitsch studirt.

Mit der Wirkung des Saponins auf das Herz beschäftigten sich

---

1) Schroff, Lehrb. d. Pharmakologie. Wien 1868.

2) Eulenburg, Die hypodermatische Injection der Arzneimittel. 3. Aufl. p. 261.

3) Buchheim und Eisenmenger, Ueber den Einfluss einiger Gifte auf die Zuckungscurve des Froschmuskels. Eckhard's Beitr. z. Anat. und Physiol. Bd. 5. 1870. p. 139.

4) Scharling, Verh. d. Kgl. dänischen Ges. d. Wissenschaften. 1849. Nr. 5—6.

5) Christophsohn, Vergleichende Untersuchungen über das Saponin etc. Diss. Dorpat. 1874.

6) cf. p. 12 dieses Bandes.

7) Przybyszewsky, Einige Versuche über die äussere Wirkung des Saponins. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 5. 1876. p. 137.

8) Keppler, Ueber die acute Saponinvergiftung und die Bedeutung des Saponins als locales Anästheticum. Berl. klin. Wochenschrift. Bd. 14. 1878. Nr. 32—34.

9) B. F. Lautenbach, Saponin in its relations to physiology. Journ. of nerv. and ment. diseases. 1879. April and Juny.

10) cf. p. 13 dieses Bandes.

11) Loque Marius, De la saponaire et de la saponine; thèse de l'École supérieur de pharmacie. Paris 1882.

12) Lhomme, Étude expérimentale sur l'action physiologique de la Saponine. Thèse pour le doctorat en méd. Paris 1883.

13) Kobert, Tageblatt der 58. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. Schluss der Sitzung vom 19. Sept. 1885. Derselbe, Ueber Quillajasäure. Ein Beitrag zur Kenntniss der Saponingruppe. Arch. f. exp. Path. und Pharmac. Bd. 23. 1887. p. 233. Derselbe, Ueber ein Ersatzmittel der Senega. Klinisches Centralbl. 1885. Nr. 30. p. 505.

14) cf. weiter unten.

15) cf. p. 1 dieses Bandes.

ausser Pelikan und Köhler auch Böhm, Fedotow, Marius, Lhomme.

Wie aus dem Mitgetheilten ersichtlich, ist eine ganze Reihe von Wirkungen des bis dahin so genannten Saponins auf die verschiedenen Organe des Körpers bekannt.

Nun war aber schon von Böhm [1]) die Behauptung ausgesprochen, dass reines Saponin weniger energisch wirke wie unreines. Es lag die Annahme nahe, dass nicht vollkommen reines Saponin noch einen zweiten Körper enthalte, dem die Giftigkeit in grösserem Masse zukommt. Durch Stütz [2]) einerseits und Kobert [3]) andererseits wurde dann diese Frage in der Weise entschieden, wie sie oben in der Arbeit von Pachorukow dargestellt worden ist.

Eine auf die Wirkungen der Polygalasäure direct bezügliche Litteratur giebt es gar nicht und über die physiologische Wirkung speciell des Senegins existiren nur wenige Untersuchungen.

Quévenne fütterte Hunde mit dieser, von ihm bekanntlich Polygalasäure genannten Substanz und constatirte, dass bei einer Dosis von 0,2 g nach 5—10 Minuten Erbrechen, und bei einer Dosis von 0,4 g ausser Erbrechen und Erschwerung der Respiration nach 3 Stunden der Tod eintrat. Ferner injicirte Quévenne Hunden 0,1 g der Substanz in die Vena jugularis und konnte ausser Erbrechen bis zum Tode der Thiere, der nach 2 1/2 Stunden zu erfolgen pflegte, keine anderen Erscheinungen constatiren. Subcutane Injectionen von 0,2 und sogar von 0,4 g verliefen ohne jeglichen Effect. Die Obductionen der gestorbenen Thiere ergaben: Ueberfüllung des rechten Ventrikels mit dunklem flüssigen Blute, während der linke leer war. In der Trachea und den Bronchien reichliche Mengen von Schleim, ebenso wie im Magen und im Oesophagus. Die Schleimhäute des Oesophagus, Magens, Duodenums und Jejunums zeigten starke Injection.

Pelikan, der mit Senegin an Fröschen experimentirte und dessen Wirkung er mit derjenigen der anderen von ihm untersuchten Saponinkörper verglich, konnte nur einen quantitativen Unterschied constatiren. Die Resultate seiner Untersuchung habe ich schon oben mitgetheilt.

Schroff [4]) untersuchte die physiologische Wirkung des Senegins am Menschen. Er wandte das Senegin zu 0,02, 0,1 und zu 0,2 g an und fasst die dabei gewonnenen Resultate in folgende Worte zusammen: „Geschmack ekelhaft, etwas bitter, die Empfindung des Kratzens im Halse erzeugend; die grösseren Gaben bewirkten Hustenreiz, eine vermehrte Absonderung von Schleim in den Luftwegen durch mehrere Stunden; auf die Hautausdünstung und Harnabsonderung waren sie ohne Einfluss, ebenso wenig auf die übrigen Verrichtungen des Körpers.“

Böhm prüfte die physiologischen Wirkungen des von Christophsohn dargestellten Senegins und fand dasselbe ganz unwirksam. „Die Verunreinigungen resp. die noch nicht genügend mit Baryt behandelten Saponine zeigten deutliche Herzwirkung. 1 ccm der conc. wässerigen Lösung bewirkte Herzstillstand in der Systole; nach 1 1/2 Stunden war der Frosch todt.“

[1]) Siehe bei Christophsohn.
[2]) Stütz, Ueber das Saponin. Liebig's Annal. der Chemie. Bd. 218. p. 231.
[3]) Kobert. Siehe das Citat auf der vorhergehenden Seite.
[4]) Schroff, Lehrbuch der Pharmakologie. Wien 1868. p. 390—392.



Wie aus der kurzen historischen Uebersicht der physiologischen Untersuchungen über Senegin hervorgeht, sind die pharmakologischen Wirkungen desselben auf den Thierkörper sehr wenig bekannt. In nachfolgenden Seiten will ich die Resultate meiner Versuche niederlegen, wobei ich mir vollkommen bewusst bin, dass dieselben den Gegenstand keineswegs allseitig beleuchten.

II. Wirkung des Senegins bei localer Application.

1. Wirkung auf Schleimhäute.

Das Senegin schmeckt unangenehm scharf und hinterlässt ein Kratzen im Halse; sein Staub erregt heftiges Brennen und Niesen. Pinselt man sich den Rachen mit einer 2—3%igen wässerigen Lösung des Senegins ein, so entsteht ein langanhaltendes Räuspern, Speien und Husten. Bringt man eine Spur der Substanz in Staubform oder einen Tropfen der 2—3%igen Lösung in den Conjunctivalsack einer Katze, so werden die Lider sofort stark zusammengekniffen; nach kurzer Zeit röthet sich die Conjunctiva und es fliessen reichlich Thränen. Nach 6 Stunden erscheint die Conjunctiva ödematös geschwellt und sie secernirt ein zähes trübes Secret. Die Pupille ist hochgradig verengt. Am nächsten Tage wird jedoch das Secret schon flüssiger und nimmt an Menge ab; auch die Röthung und Schwellung wird geringer und am dritten Tage ist das Auge vollkommen normal.

2. Wirkung auf den Muskel.

Um die Wirkung des Senegins auf den Muskel zu studiren, verfuhr ich in der Weise, dass ich den isolirten Muskel des Frosches mit Seneginlösungen verschiedener Concentrationen in Contact brachte. Ich benutzte dazu fast ausschliesslich den Musc. sartorius. Derselbe wurde mit möglichster Schonung aus dem lebenden Frosche herauspräparirt, von seinen Insertionspunkten abgelöst und in Seneginlösung untergetaucht.

Da ich mit ziemlich verdünnten Seneginlösungen experimentirte, so konnte ich zu diesen Experimenten nicht gewöhnliche Lösungen von Senegin in destillirtem Wasser benutzen, weil destillirtes Wasser an und für sich auf den Muskel giftig wirkt. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, stellte ich mir Lösungen von Senegin in 0,75%iger Kochsalzlösung dar. Nachdem der Muskel in solche Seneginkochsalzlösungen hineingelegt worden war, untersuchte ich seine Erregbarkeit gegen den faradischen Strom. Gleichzeitig hatte ich einen zweiten Musc. sartorius des Frosches zur Controlle in reine 0,75%ige Kochsalzlösung gelegt.

Während der Controllmuskel, der, wie gesagt, in 0,75%ige Kochsalzlösung untergetaucht war, stundenlang seine Erregbarkeit gegen den faradischen Strom beibehält und keinerlei Veränderung in Bezug auf seine Länge und Farbe aufweist, bemerkt man, dass der andere Muskel sofort nach der Eintragung in die Seneginkochsalzlösungen von verschiedener Concentration sich plötzlich verkürzt; gleichzeitig verändert er dabei seine natürliche Farbe und wird blasser, seine Consistenz scheint erhöht. Wird der Muskel in eine 1%ige Senegin-

kochsalzlösung gethan, so verliert er sofort seine Erregbarkeit: selbst die stärksten faradischen Ströme vermögen keine Zuckung hervorzurufen. So verhalten sich Seneginlösungen von 1% bis 0,1%. Erst bei einer Concentration von 0,05% beobachtet man ein nur allmähliges Sinken der Erregbarkeit gegen den faradischen Strom: zuerst verschwinden die Zuckungen bei der Application von schwachen Strömen und nach drei Minuten sind auch die stärksten Ströme nicht im Stande, Zuckungen hervorzurufen. Bei einer Concentration von 0,01% dauert die Erregbarkeit des Muskels 10 Minuten.

Untersucht man mikroskopisch den abgestorbenen Muskel und betrachtet die zerzupften Muskelbündel, so sieht man, dass die Querstreifung fast vollkommen verschwunden ist, die Längsstreifung dagegen deutlicher hervortritt. Wo eine Querstreifung erhalten ist, zeigt dieselbe nicht das gewöhnliche Bild: die Querlinien verlaufen wellenförmig, sind verbogen, stellweise ganz unterbrochen. Der Muskelinhalt ist getrübt und weist eine feine Körnung auf.

Werden 3 Tropfen einer 1%igen wässerigen Seneginlösung in die Oberschenkelmusculatur des Frosches injicirt, so erscheint, nach 3 Minuten, diese Extremität vollkommen gelähmt. Bei Bewegungen wird das gelähmte Bein nachgeschleppt; die Reflexerregbarkeit ist erloschen: weder mechanische, chemische noch electrische Reize erzeugen die geringsten Bewegungen. Das nicht vergiftete Bein reagirt auf die geringsten Reize. Die Muskeln, die vom Gift erreicht worden sind, erscheinen blasser und härter, als die übrigen; ihre mikroskopische Structur ist vollständig verändert: keine Spur von Querstreifung, der Muskelinhalt getrübt und körnig.

Aus allem Obigen geht hervor, dass das Senegin ein Gift ist, welches bei directem Contacte mit den Muskeln in nur 0,01%iger Lösung die Vitalität derselben aufhebt. Beim Sapotoxin ist dies zwar auch der Fall, aber erst bei weit stärkerer Concentration.

Versuch I.

Es werden die Musc. sartorii aus einem lebenden Frosche mit möglichster Schonung herauspräparirt. Der eine Musc. wird in eine Lösung von 0,2 g Senegin auf 20,0 ccm Kochsalzlösung (0,75%), der andere zur Controlle in eine reine 0,75%ige Kochsalzlösung untergetaucht; sofort nach dem Eintauchen des Muskels in die Senegin-NaCl-Lösung verkürzt er sich, wird blass und verliert seine Erregbarkeit selbst gegen den stärksten faradischen Strom. Der Controllmuskel bleibt viele Stunden lang erregbar.

Versuch II.

Anordnung des Versuches wie oben. Die Seneginkochsalzlösung wird 10fach mit 0,75%iger Kochsalzlösung verdünnt. Dasselbe Resultat. Erst bei einer abermaligen Verdünnung mit der doppelten Menge NaCl-Lösung tritt ein allmähliges Sinken der Muskelerregbarkeit gegen den faradischen Strom auf. Zuerst verschwinden die Zuckungen bei der Application von schwachen Strömen und nach 3 Min. bleiben auch die stärksten Ströme ohne Erfolg.

Versuch III.

Einem Frosche werden 3 Tropfen einer 1%igen Seneginlösung in die Oberschenkelmusculatur des rechten Beines injicirt. Nach Verlauf von 3 Minuten erscheint das rechte Bein vollkommen gelähmt; selbst die stärksten faradischen Ströme sind nicht im Stande, Zuckungen in diesem Beine hervorzurufen. Das linke Bein reagirt auf den schwächsten faradischen Strom.

3. Wirkung auf den peripheren Nerven.

Zur Untersuchung der Seneginwirkung auf den peripheren Nerven verfuhr ich nach demselben Princip, wie bei der Untersuchung auf den Muskel. Als Untersuchungsobject diente mir ausschliesslich der Nerv. ischiadicus des Frosches, welchen ich mit möglichster Meidung von Quetschung und Zerrung in möglichst grosser Ausdehnung freilegte und so abtrennte, dass er mit der Unterschenkelmusculatur in Zusammenhang blieb. Darauf durchschnitt ich den Oberschenkel dicht oberhalb des Kniegelenkes. Der Nerv wurde in Seneginkochsalzlösungen verschiedener Concentrationen untergetaucht, während der Unterschenkel und Fuss, die von Haut bedeckt blieben, in reine 0,75%ige Kochsalzlösung gethan wurden. Dann wurde die Erregbarkeit des Nervs gegen den electrischen (faradischen) Strom geprüft.

In einer 2%igen Seneginkochsalzlösung trat vollständiger Verlust der Erregbarkeit des Nerven nach 10 Minuten ein: selbst die stärksten faradischen Ströme waren nicht im Stande, die geringsten Zuckungen im zugehörigen Unterschenkel zu erzeugen. Das Sinken der Erregbarkeit ging allmählig von Statten: nach der achten Minute blieben schwache Ströme, durch den Nerv durchgeleitet, ohne Erfolg, während starke noch Zuckungen im zugehörigen Unterschenkel hervorriefen.

Auch bei diesen Versuchen stellte ich ein ähnliches Präparat zur Controlle auf, wobei der Nerv auch in reine 0,75%ige Kochsalzlösung kam. Der Nerv dieses Controllpräparates blieb viele Stunden lang selbst gegen die schwächsten faradischen Ströme empfindlich.

Bei einer 1%igen Seneginkochsalzlösung blieb der Nerv 20 Min., bei einer 0,5%igen 1 Stunde 20 Min. und endlich bei einer 0,05%igen 4 Stunden lang lebensfähig. Die mikroskopische Untersuchung des Nerven, selbst desjenigen, der mit der 2%igen Lösung in Contact gewesen war, ergab keinerlei Veränderungen.

Aus den angegebenen Versuchen erfolgt, dass das Senegin die Lebensfähigkeit nicht nur der Muskeln, sondern auch der Nervenstämme, selbst noch bei einer Verdünnung von 1 : 2000, aufzuheben im Stande ist. Die Wirkung auf den Muskel ist aber eine raschere und energischere als die auf den Nervenstamm. Ob die der Scheide entbehrenden Endorgane der Nerven schneller gelähmt werden als der Stamm, weiss ich nicht.

Versuch IV.

Der Nerv. ischiadicus eines lebenden Frosches wird mit möglichster Schonung und in möglichst grosser Ausdehnung so heraus-

präparirt, dass er mit dem Unterschenkel und Fusse in Zusammenhang bleibt.

Die Extremität, von Haut bedeckt, kommt in ein Schälchen mit 0,75%iger NaCl-Lösung, der Nerv in ein anderes mit einer Lösung von 0,4 g Senegin auf 20,0 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

5 Min. nach dem Eintauchen rufen schwache faradische Ströme durch den Nerven geleitet schwache, starke Ströme — starke Zuckungen in der Extremität hervor.

8 Min. nach dem Eintauchen. Schwache Ströme bleiben ohne Erfolg, starke — rufen nur schwache Zuckungen hervor.

10 Min. nach dem Eintauchen. Auch der stärkste Strom erzeugt keine Reaction in der Extremität.

Versuch V.

Anordnung des Versuches wie früher. Der Nerv wird in eine Lösung von 0,2 g Senegin auf 20,0 ccm einer physiologischen NaCl-Lösung untergetaucht.

Auch hier allmähliges Sinken der Nervenerregbarkeit. 20 Min. nach dem Eintauchen erlischt die Nervenerregbarkeit vollkommen.

Versuch VI.

Die Seneginlösung wird halb so schwach genommen, wie oben (0,1 g Senegin auf 20,0 ccm NaCl-Lösung). Nach 1 Stunde 20 Min. erlischt die Nervenerregbarkeit. Bei einer 10fachen Verdünnung der Seneginkochsalzlösung (0,1 g Senegin auf 200,0 ccm NaCl-Lösung) erlischt die Nervenerregbarkeit nach 4 Stunden.

4. Wirkung auf das Herz.

Diese kann man durch folgenden, allerdings groben Versuch sehr rasch und einfach sichtbar machen.

Wird einem Frosche das Herz freigelegt und tropfenweise eine 1%ige wässerige Seneginlösung auf dasselbe geträufelt, so beobachtet man beim dritten Tropfen eine Verlangsamung der Herzfrequenz. Mit jedem nächsten Tropfen fällt die Herzfrequenz und mit dem 18. Tropfen bleibt das Herz in der Systole still stehen. Gleichzeitig mit dem Sinken der Herzfrequenz gehen anderartige Veränderungen in der Ventrikelarbeit des Herzens einher. Die diastolische Ausdehnung des Ventrikels wird kleiner und kleiner. Man sieht, wie die in den Ventrikel einströmende Blutmenge geringer wird, indem die Blutsäule, die in ihn hineindringt, sich allmählig verschmälert und endlich ganz verschwindet. Während die Kammer sich anfangs gleichmässig ausdehnt und contrahirt, sieht man bald, dass die Arbeit nicht mehr von allen Abschnitten derselben gleichmässig geliefert wird: einige Abschnitte des Ventrikels dehnen sich in der Diastole nicht mehr aus, so dass die Herzoberfläche wellenförmig wird. Die sich noch ausdehnenden Partien der Kammer werden immer geringer und endlich bleibt der Ventrikel in toto contrahirt. Die Vorhöfe arbeiten immer kräftiger und länger, als der Ventrikel.

Die mikroskopische Untersuchung eines solchen Herzens ergiebt



vollständigen Schwund der Querstreifung, Trübung und Körnung des Muskelinhaltes.

Ganz dieselben Veränderungen, nur langsamer eintretend, beobachtet man, wenn man einem Frosch 12 mg Senegin unter die Rückenhaut injicirt und darauf durch Fensterung das Herz freilegt.

Schöner verläuft der Versuch, wenn man das herausgeschnittene normale Froschherz am Williams'schen Apparate arbeiten lässt. Als Durchströmungsflüssigkeit benutzte ich dabei ein Gemisch aus 1 Th. Blut : 4 Th. 0,75%iger Kochsalzlösung. Mit dieser Flüssigkeit durchströmte ich das Froschherz so lange, bis die Herzfrequenz und die pro Minute gelieferte Blutmenge constant blieben. Sobald diese Constanz sich eingestellt hat, liess ich das mit Senegin versetzte Blut durchströmen.

Wurde der Durchströmungsflüssigkeit 0,02 g Senegin (auf 25 ccm des oben angegebenen Blutkochsalzgemisches) hinzugesetzt, so trat nach 1½ Minuten vollkommener Herzstillstand in der Systole ein. Die Arbeit des Herzens ist auf Null gesunken. Während vor dem Seneginzusatz zur Durchströmungsflüssigkeit das Herz 5,0 ccm Blut pro Minute lieferte, wird jetzt, nach der Vergiftung, auch nicht ein Tropfen in das Gefäss getrieben.

Die dem vollkommenen Herzstillstand vorausgehenden Veränderungen in der Ventrikelarbeit sind dieselben, wie beim Aufträufeln der Seneginlösung auf das freigelegte Froschherz. Auch hier sehen wir, wie die diastolische Ausdehnung der Kammer immer kleiner und kleiner wird; wie dann nur einzelne Abschnitte an der Diastole Theil nehmen, während andere im contrahirten Zustande verharren, so dass die Oberfläche des Ventrikels in Falten gelegt erscheint, und wie endlich das Herz in toto contrahirt bleibt und für immer starr ist. Mit der Digitalinsystole hat die Seneginsystole natürlich nichts Aehnliches.

Ganz anders verläuft das Vergiftungsbild, wenn das Gift in gleichbleibenden kleinen Dosen allmählig bis zum Herzstillstand der Durchströmungsflüssigkeit hinzugesetzt wird. Ich fing gewöhnlich mit 4 mg Senegin (auf 25 ccm Blut) an und beobachtete die Herzfrequenz und die pro Minute gelieferte Blutmenge während 10 Minuten. Nach je 10 Minuten Beobachtung setzte ich neue 4 mg hinzu. Immer trat der Herzstillstand bei mittelgrossen Herzen erst bei einer Gesammtdosis von 12 mg ein, während beim Sapotoxin dazu schon 3 mg genügen. Die ersten 4 mg bedingten hier im Gegentheil eine Vermehrung der Herzarbeit, so stieg z. B. im Versuch VIII die vor der Vergiftung gelieferte Blutmenge von 5,5 ccm pro Minute auf 7,0. Die Pulsfrequenz blieb fast unverändert. Bei einer folgenden Vergiftung mit 4 mg sehen wir ein geringes Sinken der Herzarbeit eintreten und bei der dritten Vergiftung mit 4 mg fällt die Herzarbeit mit einem Schlage auf Null. Ein bedeutendes Sinken der Herzfrequenz tritt erst ganz zuletzt auf.

Die mikroskopische Untersuchung sämmtlicher durchströmten Froschherzen zeigte eine totale Zerstörung der feineren Structur des Herzmuskels.

Aus allem Obigen ergiebt sich, dass das Senegin sowohl bei directer Application auf das freigelegte Froschherz, sowie auch bei Durchströmung des Herzens mit vergiftetem Blute

die Arbeitsleistung des Herzens nach vorausgegangener Steigerung herabsetzt, ja aufhebt. Die Insufficienz des Herzmuskels ist wahrscheinlich bedingt durch Coagulation des Myosins.

Die Frequenz der Herzcontractionen verändert sich im Anfang der Vergiftung nur wenig, erst bei hochgradig ausgeprägter Insufficienz des Herzmuskels tritt ein bedeutendes Sinken derselben ein.

Versuch VII.

Zeit.	Herzfrequenz pro Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.
Normales Blut.		
1. Minute	50	5,0
2. „	48	5,0
3. „	48	5,0
Senegin 0,02 : 25,0 Blut.		
4. Minute	40	0,3
5. „	0	0,0

Versuch VIII.

Zeit.	Herzfrequenz pro Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.
Normales Blut.		
1. Minute	44	4,5
3. „	46	5,5
6. „	47	5,5
9. „	46	5,5
Senegin 0,004 : 25,0 Blut.		
3. Minute	45	6,5
6. „	44	7,0
9. „	44	7,0
Noch Senegin 0,004 : 25,0 Blut.		
3. Minute	41	6,5
6. „	41	6,5
9. Minute	41	6,5
Noch Senegin 0,004 : 25,0 Blut.		
3. Minute	34	1,0
6. „	0	0,0

Versuch IX.

Zeit.	Herzfrequenz pro Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.
Normales Blut.		
1. Minute	48	6,5
3. „	45	6,0
6. „	45	6,0
9. „	45	6,0
Senegin 0,004 : 25,0 Blut.		
3. Minute	44	7,0
6. „	46	8,0
9. „	48	9,0
Noch Senegin 0,006 : 25,0 Blut.		
3. Minute	46	8,5
6. „	44	7,0
9. „	40	6,0
Noch Senegin 0,002 : 25,0 Blut.		
1. Minute	32	4,0
2. „	30	0,5
3. „	0	0,0

5. Wirkungen auf das Blut.

Wird zu etwa 5 ccm defibrinirten Blutes 1 ccm einer 2%igen Seneginlösung hinzugesetzt und lässt man durch vorsichtiges Schütteln beide gut mit einander sich mischen, so sieht man sofort eine Veränderung im Blute eintreten. Dasselbe erscheint im auffallenden Lichte schwarz, im durchfallenden — in dünner Schicht oder mit 0,75%iger Kochsalzlösung verdünnt — schön rubinroth. Das Hämoglobin hat sich vom Stroma getrennt, im Blutserum aufgelöst und die entfärbten Stromata haben sich zu Boden gesenkt. Das Blut ist lackfarben geworden.

Die spektroskopische Untersuchung des mit Senegin versetzten Blutes zeigt die zwei für Oxyhämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen, die nach Zusatz von reducirenden Agentien zu einem verschmelzen, welcher aber relativ breit ist.

Um nun zu bestimmen, wie gross die zerstörende Kraft des Senegins auf die rothen Blutkörperchen ist, verfuhr ich in folgender Weise.

In je ein Reagensglas wurde 1 ccm defibrinirten Blutes mit 18 ccm 0,75%iger Kochsalzlösung verdünnt und dann je 1 ccm wässeriger Seneginlösung verschiedener Concentrationen zugesetzt, die Mischung gut durchgeschüttelt und ruhig stehen gelassen.

Zur Controlle wurde ein Reagensglas, das 1 ccm Blut mit 19 ccm der Kochsalzlösung verdünnt enthielt, aufgestellt.

Nr. des Glases.	Menge des eingetragenen Senegins in Grammen.	Verdünnungszahl.	Vollständige Auflösung des Blutes trat ein nach:
I.	enthält die Controllportion.		
II.	0,0200	1 : 1000	2 Minuten.
III.	0,0100	1 : 2000	35 Minuten.
IV.	0,0050	1 : 4000	1 Stunde 19 Minuten.
V.	0,0025	1 : 8000	20 Stunden.
VI.	0,0012	1 : 16000	Auch nach 24 Stunden keine völlige Auflösung bemerkbar, wohl aber eine theilweise.
VII.	0,0005	1 : 32000	

Wie aus der vorstehenden Tabelle ersichtlich ist, tritt eine vollständige Auflösung nur in den Gläsern II—V ein; in den übrigen (VI und VII) konnte man selbst nach 24 Stunden nur Spuren von Auflösung bemerken. In drei weiteren Gläsern (VIII—X) hatten sich die gefärbten Blutkörperchen zu Boden gesenkt und das darüber befindliche Serum unterschied sich in nichts von der Färbung des Serums im Controllglase. Wir sind demnach berechtigt, aus diesem Versuche den Schluss zu ziehen, dass das Senegin bis zu einer Verdünnung von 1 : 8000 eine vollständige Trennung des Hämoglobins vom Stroma zu Wege zu bringen im Stande ist.

Um die Details der Einwirkung des Senegins auf die rothen Blutkörperchen zu studieren, verfuhr ich in der Weise, dass ich von einem lebenden Frosche etwas Blut in 0,75%iger Kochsalzlösung auffing und einen Tropfen von dieser gut durchgeschüttelten Mischung auf einen Objectträger brachte. Dicht an den Bluttropfen legte ich einen schmalen Streifen Filtratpapier. Das Deckgläschen wurde nun so auf den Papierstreifen gelegt, dass die eine Hälfte desselben den Bluttropfen bedeckte. Liess man jetzt von der anderen Seite unter das Deckgläschen einen Tropfen einer Seneginlösung laufen, so kam dieselbe erst allmählig mit dem Blute in Contact, da sie durch den Papierstreifen hindurchfiltriren musste. So liessen sich die durch das Senegin an den Blutkörperchen erzeugten Veränderungen bequem beobachten. Fixirt man ein Blutkörperchen, so sieht man zunächst eine Veränderung in der Form desselben eintreten: das länglich elliptische Blutkörperchen verwandelt sich in ein kugeliges Gebilde; gleichzeitig sieht man eine Quellung der Blutzelle sich vollziehen. Darauf blasst sie mehr und mehr ab und der Kern wird äusserst deutlich. Das Stroma wird endlich so blass, dass nur ein kernartiges Gebilde sichtbar bleibt, welches fast wie ein weisses Blutkörperchen aussieht, sich aber von den normalen Leucocyten durch seinen kleinen Umfang unterscheidet.

Die Zone der veränderten Blutkörperchen schreitet vom Rande des Papierstreifens weiter vor: ein Blutkörperchen wird nach dem anderen ergriffen und bald erscheint das ganze Gesichtsfeld von einer Menge von Kernen und Körnchenhaufen eingenommen; von Stroma ist kaum noch etwas zu bemerken.

III. Wirkung des Senegins bei intravenöser Injection.

Zur Untersuchung der Wirkung des Senegins vom Blute aus benutzte ich fast auschliesslich Katzen und nur in wenigen Fällen Hunde. Das Gift wurde den Thieren in die Vena jugularis eingespritzt. Gleich nach der Injection mittlerer Dosen (6—8 mg pro Kilo) von Senegin, wonach der Tod des Thieres 20—40 Stunden später einzutreten pflegte, zeigen die Thiere nichts von der Norm Abweichendes: sie sind ebenso munter wie vor der Injection und verhalten sich im Ganzen wie gesunde Thiere.

Das erste Symptom der Vergiftung ist der meist 8—10 Stunden nach der Injection sich einstellende Appetitmangel. Der Durst der Thiere ist ein ungemein grosser. Sonst liegen sie ganz ruhig in ihren Käfigen. Bald darauf stellen sich Nausea und Erbrechen ein. Das Erbrochene besteht aus zähen schleimigen, gelb gefärbten Massen, denen Speisereste beigemengt sind. Durchfall wurde kein einziges Mal beobachtet.

5—6 Stunden vor dem Tode zeigt sich eine Schwäche in den Extremitäten. Auf die Beine gestellt, hält sich das Thier zwar noch, ermüdet aber sehr schnell. Die ausgeführten Gehbewegungen zeichnen sich durch Unbeholfenheit aus. Diese Schwäche nimmt allmählig zu und 1—2 Stunden vor dem Tode liegt das Thier vollkommen bewegungslos. Auf die Beine gestellt, können sich jetzt die Thiere gar nicht mehr halten, sie fallen sofort um.

Die Respiration wird erst gegen das Ende zu beschleunigt, und 1—2 Stunden vor dem Tode wird sie mühsam und oberflächlich.

Der Herzschlag wird zu dieser Zeit unregelmässig. Auf eine Reihe rasch auf einander folgender Contractionen treten einige langsamere Herzschläge ein; bald stellen sich zwischen einige Pulse erst kürzere, dann längere Pausen ein.

Der Tod tritt unter den Erscheinungen hochgradiger Dyspnoë ein. Krämpfe sah ich nur in einem Falle eintreten.

Nie konnte ich eine Aenderung in der Harnsecretion constatiren: weder quantitativ noch qualitativ war der Harn jemals verändert.

Die Leichenstarre war in allen Fällen stark ausgesprochen und trat sehr bald nach dem Tode ein.

Die durch intravenöse Seneginvergiftung bewirkten anatomischen Veränderungen im Organismus der Versuchsthiere tragen im Allgemeinen die Charaktere der Erstickung und Blutauflösung.

Die Venen waren in allen zur Section gekommenen Fällen strotzend mit dunkel gefärbtem, flüssigem Blute gefüllt, während die grösseren Arterien vollkommen leer waren.

In der Pericardialhöhle fand sich ein Erguss nur dann, wenn

den Thieren grosse Dosen Senegin ins Blut eingeführt wurden. In einem Falle war der Erguss röthlich tingirt. Bei mittleren Gaben war die Pericardialhöhle immer leer.

Das Pericardium viscerale zeigte fast in allen Fällen multiple Ecchymosen, besonders in der Gegend des rechten Herzohres und des Sulcus transversus cordis.

Das Herz war gewöhnlich mit Blut gefüllt, reichlicher rechterseits, als linkerseits. Auch hier zeigte das Blut dieselben Charaktere wie in den Venen: dunkle Färbung und Fehlen von Gerinnseln.

Im Herzmuskel fanden sich sehr oft Blutergüsse, besonders in den Papillarmuskeln.

Das Endocardium zeichnet sich durch starke Trübung aus. Die Valvulae bicuspidales zeigten in allen Fällen ohne Ausnahme eine sulzige, röthliche Imbibition ihrer freien Ränder. Dasselbe gilt von den anderen Klappen des Herzens, doch fand sich dieser Befund an ihnen nicht so regelmässig wie an der Bicuspidalis. Diese röthliche, sulzige Imbibition der freien Klappenränder erscheint wie für Quillajasäure und Sapotoxin so auch für Senegin-vergiftung geradezu pathognomonisch, denn keine einzige Veränderung trat mit einer solchen Constanz wie diese auf. Seltener schon fanden sich Blutergüsse in die Substanz der Klappen.

An den Lungen derjenigen Thiere, die durch kleine und mittlere Senegingaben vergiftet wurden, fanden sich keinerlei makroskopische Abweichungen von der Norm, ausser vereinzelten subpleuralen Ecchymosen.

Bei grösseren Dosen zeigten sich die hinteren Partien der unteren Lappen ödematös und hyperämisch. In einem Falle ergab der untere Lappen der kranken Lunge das Bild einer croupösen Pneumonie (Versuch X).

Die Schleimhaut der Bronchien erschien bei grossen Dosen hyperämisch und ödematös durchtränkt und ihr Lumen mit einem röthlichen Schleime gefüllt; bei mittleren Gaben fehlten diese Veränderungen.

Die Milz zeichnete sich durch Hyperämie und Vergrösserung aus; die Zeichnung derselben war undeutlich.

Auch die Leber erwies sich stark hyperämisch, vergrössert, und ihre Läppchenzeichnung verwischt.

Charakteristische Veränderungen fanden sich im Darm der zur Section gekommenen Fälle. Diese Veränderungen kamen ebenso constant vor wie die am Klappenapparat des Herzens beschriebenen.

In allen Fällen erwies sich der Dünndarm in seiner ganzen Ausdehnung stark contrahirt, während der Dickdarm aufgetrieben erschien.

Die Schleimhaut des ganzen Darmtractus, vom Pylorus bis zum Rectum, war verdickt, oft um das 2—3fache. Wo der Tod nach kleinen Dosen erfolgte, fand sich die Schleimhaut nur hyperämisch und leicht ödematös. Die Hyperämie trat in Streifen und Flecken auf und war namentlich stark auf den Höhen der Falten, wo solche sind, ausgesprochen.

Trat der Tod nach mittleren oder grossen Gaben ein, so gesellten sich zum Oedem und der Hyperämie, in grösserer oder geringerer

Zahl, je nach der Menge des eingeführten Giftes, Ecchymosen in der Schleimhaut hinzu. Dieselben erschienen fast immer in Reihen, parallel der Längsaxe des Darmrohrs angeordnet; besonders stark ausgeprägt waren sie im unteren Abschnitte des Dickdarms, wo sie hauptsächlich die Höhen der Falten einnahmen.

Bei den grössten Dosen erscheint die Mucosa dicht von Ecchymosen durchsetzt, von einem röthlich tingirten Schleime bedeckt, aufgelockert und so morsch, dass sie sich mit dem Messer in grossen Fetzen abstreifen lässt. Untersucht man mikroskopisch den abgestreiften Schleim, so zeigt er sich aus einer Unmasse desquamirter, gequollener Epithelzellen und veränderter rother Blutkörperchen bestehend; weisse Blutkörperchen fanden sich auch, jedoch nicht in auffallender Zahl.

Auch die Submucosa erwies sich in allen Fällen hyperämisch und bei grösseren Dosen des Giftes von Ecchymosen durchsetzt. Diese merkwürdigen Darmveränderungen sind ebenso pathognomonisch für Seneginvergiftung wie die Befunde am Herzen. Die Veränderungen im Darm erinnern auffallend an die von Kobert für die Quillajasäure und von Pachorukow für Sapotoxin beschriebenen Befunde.

Subseröse Blutergüsse fand ich in keinem einzigen Falle.

Die Mesenterialvenen waren stets strotzend mit flüssigem dunklen Blute gefüllt. Constant fanden sich die Mesenterialdrüsen geschwellt und sobald Blutaustritte in der Darmmucosa vorhanden waren, fehlten solche auch in ihnen fast niemals.

Die Magenschleimhaut zeigte sich stark gefaltet, verdickt und ödematös durchtränkt. Nur bei grossen Dosen traten auch in ihr, hauptsächlich auf den Höhen der Falten, Ecchymosen auf.

Das Oedem der Darmwand setzte sich bei den grössten Dosen, ganz wie bei der Quillajasäure, auf den Gallengang und selbst auf die Gallenblase continuirlich fort.

Die Nieren zeigten ausser einer starken Hyperämie, die sich überhaupt in allen Unterleibsorganen vorfand, keine andere makroskopisch sichtbare Abweichung von der Norm.

Die Blase war in fast allen Fällen stark contrahirt; ihr Inhalt, wenn solcher da war, von normaler Farbe und Klarheit. Wo der Tod nach grossen Dosen eintrat, fanden sich auch in der Blasenschleimhaut, auf den Höhen der Falten, streifenförmige Ecchymosen.

Die Section der Kopfhöhle ergab keine merkbaren Abweichungen von der Norm.

Versuch X.

Hund von 18 kg. Injection von Senegin 0,28 g in die V. jugularis um 12 Uhr 55 Min. Respiration erschwert. 3 Uhr: Das Thier liegt apathisch im Käfig. Angerufen erhebt es sich und macht einige unbeholfene Gehbewegungen, ermüdet aber schnell. Nausea. Erbrechen eines zähen, schleimigen, mit Speiseresten untermischten Mageninhaltes. Vollkommener Appetitmangel. Wasser trinkt das Thier begierig. 5 Uhr: Abermaliges Erbrechen. Auf die Füsse gestellt, hält sich der Hund nur mit grosser Mühe aufrecht. 7 Uhr: Das Thier liegt bewegungslos im Käfige. Auf die Füsse gestellt, vermag sich der Hund gar nicht mehr aufrecht zu halten. Athmung beschleunigt und mühsam. Der Herzschlag aussetzend. Speichelfluss. 10 Uhr: Tod.

Die Section ergiebt: Leichenstarre stark ausgeprägt. Die Hautvenen reichlich mit dunklem, flüssigem Blute gefüllt.

Die Pericardialhöhle enthält etwas blutig gefärbte Flüssigkeit. Pericardium viscerale von multiplen Ecchymosen durchsetzt, besonders reichlich längs des Sulcus transversus cordis und in der Gegend des rechten Herzohres. Das Herz gross. Der rechte Ventrikel strotzend mit flüssigem dunklen Blute gefüllt. Dasselbe gilt vom rechten Vorhofe und den Hohlvenen. Der linke Ventrikel leer. Die Pulmonalklappen röthlich imbibirt. Die Tricuspidalis ebenfalls röthlich imbibirt; ihre freien Ränder sulzig infiltrirt. Unter dem getrübten Endocard Ecchymosen. Die Aortenklappen zeigen denselben Befund wie die Pulmonalklappen. Die Bicuspidalis hochgradig verändert: durchweg röthlich imbibirt, die freien Ränder zeigen starke sulzige Infiltrationen, in der Substanz der Klappe ein haselnussgrosser Bluterguss. Im Muskelfleische, besonders in den Papillarmuskeln, Blutergüsse.

Die rechte Lunge von hellrother Farbe und polsterartiger Consistenz. Der Durchschnitt zeigt keinerlei Abnormitäten. Blutgehalt normal. Die linke Lunge im oberen Abschnitte lufthaltig und von normaler Consistenz; im unteren Abschnitte von derber, leberartiger Consistenz; luftleer und stark bluthaltig. Die Bronchien mit Schleim gefüllt. Die Schleimhaut ödematös, hyperämisch. Gefässinjection deutlich. Die Tracheal- und Laryngealschleimhaut zeigt feinste capillare Injection.

Milz vergrössert und stark hyperämisch. Die Leber hyperämisch; Zeichnung undeutlich. Der Magen stark contrahirt. Die Schleimhautfalten lassen sich nicht abflachen. Auf der Höhe der Falten, weniger zwischen ihnen, streifige Ecchymosen. Im Pylorustheile ein grosser submucöser Bluterguss. Die Schleimhaut ödematös und geschwellt. Die Serosa des Darmes zeigt eine rosarothe Verfärbung. Der Dünndarm stark contrahirt, der Dickdarm aufgetrieben. Im Dünndarm ein blutigschleimiger Inhalt. Die Schleimhaut geschwellt, ödematös. In der ganzen Ausdehnung bis zur Bauhin'schen Klappe sitzen dicht an einander gereiht zahlreiche submucöse Blutergüsse von beträchtlicher Grösse. Im Dickdarm und im Proc. vermicularis zeigen sich folgende Veränderungen: entsprechend der Höhen der Längsfalten in parallel der Längsaxe des Darmrohres angeordneten Reihen sitzen schwarzrothe submucöse Ecchymosen in der ganzen Ausdehnung von der Bauhin'schen Klappe an bis zum Anfange des Rectums. Zwischen den Falten zahllose punktförmige Ecchymosen. Die Harnblase stark contrahirt. Die Schleimhaut in Falten gelegt. Kein Inhalt. Submucöse Blutergüsse auf den Höhen der Falten, einzelne Ecchymosen auch zwischen den Falten. Mesenterialvenen stark mit flüssigem dunklen Blute gefüllt. Mesenterialdrüsen vergrössert, ihre Substanz von Blutergüssen durchsetzt. Die Nieren hyperämisch, sonst keine makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen. Die Schleimhaut der Gallenausführungsgänge und der Gallenblase verdickt und ödematös.

Versuch XI.

Katze. Gewicht 2200 g. Injection von 0,024 g Senegin in die V. jugularis. Zeit der Injection 10 Uhr. Sofort nach der Injection keine

Veränderung im Verhalten des Thieres. 12 Uhr: Stat. idem. Dem Thiere wird Essen vorgesetzt. 3 Uhr: Das Essen blieb unberührt. Wasser trinkt die Katze begierig. Sonst nichts Abnormes. 5 Uhr: Das Thier hat erbrochen. Das Erbrochene besteht aus zähem schleimigen Mageninhalte. Die Gehbewegungen sind unbeholfen und unsicher. Das Thier ermüdet sehr schnell. 7 Uhr: Die Katze liegt bewegungslos. Auf die Füsse gestellt, vermag sie sich nur kurze Zeit zu halten. Die Respiration ist beschleunigt. Der Puls frequent. 8 Uhr: Das Thier ist völlig kraftlos. Auf den Beinen vermag es sich gar nicht zu halten, Respiration beschleunigt und mühsam. Puls aussetzend. 9 Uhr: Tod.

Die Section ergiebt: Stark ausgeprägte Leichenstarre. Halsvenen strotzend mit dunklem flüssigen Blute gefüllt. Pericardialhöhle etwas blutig tingirte Flüssigkeit enthaltend. Längs des Sulcus transversus cordis und in der Gegend des rechten Herzohres subpericardiale multiple Ecchymosen. Rechtes Herz mit flüssigem dunklen Blute gefüllt. Das linke fast leer. Das Endocard zeigt braune Imbibitionsverfärbung. Sowohl im rechten wie auch im linken Ventrikel einzelne Ecchymosen unter dem Endocard. Die freien Ränder der Bi- und Tricuspidalklappen sulzig infiltrirt. Die Lungen kissenartig aufgetrieben, blutleer; nur in den unteren und hinteren Partien blutreich und ödematös.

Die Leber blutreich, Läppchenzeichnung undeutlich. Die Schleimhaut des Magens gallig imbibirt und ödematös. Der Dünndarm stark contrahirt; der Dickdarm aufgetrieben. Die Darmschleimhaut verdickt, ödematös; im Dünndarm vereinzelte, im Dickdarm zahlreichere submucöse Ecchymosen. Nieren blutreich. Blase enthält eine geringe Menge klaren Urins. Mesenterialvenen stark gefüllt. Mesenterialdrüsen vergrössert und ihre Substanz von Blutergüssen durchsetzt.

Versuch XII.

Katze. Gewicht 2,37 kg. Injection von 0,02 g Senegin in die V. jugularis. Zeit der Injection 6 Uhr Abends. Sofort nach der Injection keinerlei Abweichungen vom normalen Verhalten des Thieres. 8 Uhr: Stat. idem. 9 Uhr Morgens: Das Thier hat nichts gefressen, zeigt aber grossen Durst. Es liegt traurig in seinem Käfige. Erbrechen. 11 Uhr: Die Katze, auf die Beine gestellt, vermag sich kaum zu halten. Respiration beschleunigt. Puls frequent, aber regelmässig. 1 Uhr: Das Thier liegt vollkommen bewegungslos. Auf die Beine gestellt, fällt es sofort um. Die Respiration beschleunigt und mühsam. Der Puls arrhythmisch. 2 Uhr: Hochgradigste Dyspnoë. Krämpfe. Tod.

Die Section ergab: Pericardialhöhle leer. Einzelne subpericardiale Ecchymosen. Rechtes Herz schlaff und dunkles flüssiges Blut enthaltend. Linkes Herz contrahirt. Das Endocard getrübt. Die freien Ränder der Bicuspidalis weisen sulzige Infiltration auf. Die Lungen normal. In der Schleimhaut des Magens und des Dickdarmes einige submucöse Ecchymosen. Leber hyperämisch, Zeichnung undeutlich. Milz etwas vergrössert, blutreich. Mesenterialdrüsen geschwellt. In der Blase klarer Urin. Die Nieren zeigen keine makroskopisch wahrnehmbaren Abweichungen von der Norm.

Versuch XIII.

Kleiner Hund von 2,25 kg Gewicht. Injection von 0,012 g Senegin in die V. jugularis. Tod nach 60 Stunden. Sectionsbefund wie im vorigen Versuche.

Versuch XIV.

Katze von 3 kg Gewicht. Injection von 18 mg Senegin in die V. jugularis. Tod nach 40 Stunden.

Die Section ergiebt: Todtenstarre stark ausgeprägt. Im Herzbeutel kein Inhalt. Das Pericard glänzend. Ecchymosen fehlen. Rechtes Herz schlaff, linkes contrahirt. Im rechten Herzen eine grosse Quantität eines dunkel gefärbten, flüssigen Blutes, im linken kein Inhalt. An den freien Rändern der Klappen, hauptsächlich aber der Bicuspidalis eine röthliche sulzige Infiltration. Unter dem getrübten Endocard einzelne Ecchymosen. Die rechte Lunge erweist sich in ihren unteren und besonders hinteren Partien hyperämisch. Die Consistenz der unteren Lappen ist im Vergleich zu der der oberen erhöht. Die letzteren zeigen deutliches Randemphysem. Auf dem Durchschnitte des unteren Lappens entleert sich eine grosse Menge blutiger, schaumiger Flüssigkeit. Die linke Lunge zeigt denselben Befund. Die Leber hyperämisch. Zeichnung undeutlich. Der Magen zeigt nichts Abnormes. Die Darmserosa röthlich durchscheinend. Der Dünndarm stark contrahirt, der Dickdarm aufgetrieben. Die Schleimhaut des Dünndarmes verdickt, ödematös, zeigt ausgebreitete submucöse Blutsuffusionen. Auf den Höhen der Dickdarmfalten Ecchymosen. Die Mesenterialvenen strotzend mit Blut gefüllt. Die Mesenterialdrüsen vergrössert. Nieren und Blase zeigen keine Abnormitäten.

Versuch XV.

Katze. Gewicht 2050 g. In die V. jugularis werden 8 mg Senegin injicirt. Zeit der Injection 4^h. Am Tage darauf keine Abnormitäten vom normalen Verhalten, ausser Appetitlosigkeit und starken Durst. Am 3. Tage nach der Injection eine geringe Schwäche in den hinteren Extremitäten des Thieres: beim Gehen werden dieselben etwas nachgeschleppt. Am 4. und den folgenden Tagen nach der Injection verhält sich das Thier vollkommen wie ein normales.

Wir ersehen aus dem vorstehenden Capitel, dass die Erscheinungen in vita und die Befunde post mortem bei der Vergiftung mit Senegin und Sapotoxin sich recht ähnlich sind. Nichtsdestoweniger unterscheiden sich diese beiden Intoxicationen in einer Beziehung sehr wesentlich, nämlich in der Höhe der tödtlichen Dose. Um dies recht anschaulich zu machen, stelle ich die Resultate der darauf bezüglichen Versuche in zwei Tabellen einander gegenüber.

Laufende Nr.	Thierart.	Intravenös pro kg Thier eingespritzte Giftmenge in mg.	Zeitdauer bis zum Tode.	Besondere Bemerkungen.
		I. Sapotoxin.		
1	Katze	76,9	2 Minuten	Krämpfe.
2	Kaninchen	30,7	5 Minuten	Zuckungen.
3	Katze	3,2	2 Stunden	
4	Katze	3,1	3 Stunden	
5	Katze	2,2	ca. 6 Stunden	Tod erfolgte über Nacht.
6	Katze	1,9	ca. 6—12 Stdn.	„ „ „ „
7	Hund	1,9	ca. 6—12 Stdn.	„ „ „ „
8	Katze	1,3	27 Stunden	
9	Hund	1,0	ca. 18 Stunden	„ „ „ „
10	Hund	0,8	5 Tage	
11	Hund	0,7	ca. 18 Stunden	„ „ „ „
12	Hund	0,49	3 Tage	
13	Katze	0,49	4 Tage	
14	Katze	0,31		Thier bleibt gesund.
		II. Senegin.		
1	Hund	15,5	9 Stunden	
2	Katze	10,9	11 „	
3	Katze	8,7	20 „	
4	Katze	6,0	40 „	
5	Hund	5,4	60 „	
6	Katze	3,8		Thier zeigt nur vorübergehende Schwäche.

Ein Blick auf diese Tabellen zeigt uns, dass die beiden Glycoside, welche nach gleichen Methoden und mit gleicher Sorgfalt, beide beinahe aschefrei dargestellt worden waren, nicht identisch sein können, denn das Sapotoxin wirkt gerade 10 Mal so giftig als das Senegin.

IV. Wirkung des Senegins bei Einführung in den Magen.

Wie aus dem Obigen ersichtlich, ist das Senegin, ins Blut eingeführt, bei nicht zu kleinen Dosen (5 mg pro Kilo) ein absolut tödtliches Gift. Ganz anders verhält es sich dagegen, sobald es in den Magen eingeführt wird.

Versuch XVI.

Ich führte mittelst Sonde einem Kaninchen von 1200 g mit einem Male 500 mg Senegin in den Magen. Weder sofort, noch nach Tagen zeigte das Thier eine Spur irgend welcher Krankheitserscheinung.

Versuch XVII.

Eine kleine Katze von 1,2 kg erhielt 600 mg Senegin in den Magen. Sofort nach der Application wurde das Thier äusserst unruhig, fing sich die Schnauze zu belecken an und wischte sich mit der Pfote die Zunge ab. Diese Unruhe dauerte eine halbe Stunde. Nachdem verhielt sich die Katze ganz ruhig, und erst 3 Stunden nach der Einfuhr des Senegins in den Magen stellten sich Brechneigungen und später Erbrechen ein. Das Erbrochene bestand aus zähem Schleim, dem Speisereste beigemengt waren und das ungemein stark schäumte. Nach einer Stunde nochmals Erbrechen. Von nun an zeigten sich keine Krankheitserscheinungen mehr, und das Thier blieb vollkommen gesund.

Wir sehen also, dass eine Dosis von 500 mg pro Kilo, auf stomachalem Wege dem Thiere einverleibt, ausser Erbrechen keine Wirkung hervorzurufen im Stande war. Noch prägnanter ist der erste Versuch, wo eine Dosis von 415 mg pro Kilo bei einem Thiere, das nicht erbricht (Kaninchen), keinerlei Störungen bedingte. Diese auffallende Erscheinung können wir uns gar nicht anders erklären, als nur so, dass das Senegin ganz wie die Quillajasäure nach Kobert's Versuchen und das Sapatoxin nach denen von Pachorukow von der Magendarmschleimhaut gar nicht resorbirt oder von ihr unschädlich gemacht wird. Freilich ist dabei eine Intactheit der Magendarmschleimhaut vorauszusetzen. Wie sich das Gift verhalten würde, wenn es mit einer lädirten Stelle der Schleimhaut des Verdauungstractus in Contact kommen würde, darüber habe ich keine Erfahrung. Höchst wahrscheinlich erscheint jedoch die Annahme, dass unter solchen Umständen der Resorption ins Blut keine Hindernisse entgegengesetzt werden und dass dann das Gift seine schädliche Wirkung im vollen Masse entfalten kann.

V. Wirkung des Senegins bei subcutaner Application.

1. Versuche an Fröschen.

Die Subcutanapplication des Giftes wurde zunächst an Fröschen geprüft. Injectionen von 1—5 mg unter die Rückenhaut des Frosches bewirken überhaupt keinerlei Erscheinungen; erst bei einer Dosis von 6 mg traten bei mittelstarken Fröschen Allgemeinerscheinungen auf, denen jedoch der Tod folgte. Am schönsten treten die Allgemeinerscheinungen bei einer Dosis von 12 mg auf.

Sofort nach der Injection sind die Thiere ungemein erregt, bald jedoch beruhigen sie sich und 10 Minuten nach der Injection (von 12 mg) kann man ein Sinken der Reflexerregbarkeit bemerken: die durch mechanische Hautreize hervorgerufenen Bewegungen wurden träge und traten später als vor der Injection auf. Besonders träge und unbeholfen waren die Bewegungen der hinteren Extremitäten. Nach einer halben Stunde schienen die willkürlichen Bewegungen gänzlich erloschen zu sein; die Thiere lagen platt auf dem Bauche

mit ausgestreckten Extremitäten; in die Rückenlage gebracht, machten sie keinerlei Anstalten, dieselbe zu ändern. Die Reflexe auf mechanische Reize hörten jetzt ganz auf; der elektrische Reiz rief zwar noch Reflexzuckungen hervor, jedoch waren dieselben sehr schwach, und der Reiz musste länger einwirken als früher. Nach weiteren 10 Minuten blieben die auf die Rückenhaut applicirten electrischen Reize ganz ohne Erfolg, während sie von der Haut der Extremitäten aus noch Zuckungen, wenn auch schwache, hervorzurufen im Stande waren. Immer erwiesen sich die Bewegungen der hinteren Extremitäten schwächer als die der vorderen. Bald darauf wurde die Lähmung der hinteren Extremitäten eine complete, worauf sie sich auch auf die vorderen erstreckte. Nie waren Krämpfe aufgetreten.

Die Herzcontractionen wurden allmählig schwächer, die diastolische Erweiterung der Kammer immer unbedeutender und endlich trat Herzstillstand in Systole ein. Selbstverständlich hat diese „Erstarrungssystole" mit der „Reizungssystole" nach Digitalin nichts gemein.

Die Respiration, die anfangs beschleunigt ist, wird verlangsamt und hört schliesslich ganz auf. Der Respirationsstillstand ging immer dem Herzstillstand voraus.

Das Vergiftungsbild war bei mittleren und grossen Dosen immer dasselbe, nur verlief es bei letzteren viel rascher als bei ersteren.

Wir sehen also, dass die durch Subcutanapplication des Senegins bei Fröschen erzeugten Wirkungen sich in Aufhören der Willkürbewegungen und der Reflexerregbarkeit sowie in Respirationsstillstand und endlich in Herzstillstand äussern.

Die Wirkung des Senegins auf die Reflexerregbarkeit untersuchte ich weiter nach der Methode von Türck.

Versuch XVIII.

Mittelgrosser Frosch. Reflexbewegungen von beiden Füssen aus treten nach gleicher Anzahl von Metronomschlägen (das Metronom auf 60 Schläge in der Minute gestellt) und zwar nach 3 Metronomschlägen ein. Unter die Haut des linken Unterschenkels werden 0,02 g Senegin injicirt.

1 Minute nach der Injection tritt Reflexbewegung im vergifteten Beine nach 119, im gesunden nach 3 Metronomschlägen ein.

3 Minuten nach der Injection erfolgt vom vergifteten Beine auch nach 250 Secunden keine Bewegung, während das gesunde Bein, wie früher, nach 3 Metronomschlägen aus der Säurelösung herausgezogen wird.

Die electrische Erregbarkeit des N. ischiadicus und der Muskel sind im vergifteten Beine noch erhalten.

Versuch XIX.

Mittelgrosser Frosch. Reflexbewegung tritt am linken und rechten Fusse nach 3 Secunden ein. Injection von 0,01 g Senegin unter die Haut des linken Unterschenkels. Die Reflexbewegung tritt ein:

nach der Injection		
in der 1. Minute	im vergifteten Beine nach	95 Secunden,
" " 3. "	" " " "	188 "
" " 5. "	" " "	auch nach 250 Secunden nicht mehr.

Das gesunde Bein wird nach wie vor nach 3 Secunden aus der Säurelösung herausgezogen.

Versuch XX.

Mittelstarker Frosch. Reflexbewegung tritt normaliter beiderseits nach 2 Metronomschlägen ein. Injection von 0,005 g Senegin, gelöst in 1 ccm Wasser, unter die Haut des linken Unterschenkels.

Die Reflexbewegung tritt ein:

nach der Vergiftung	im vergifteten Beine nach	im gesunden Beine nach
1 Minute(n)	5 Secunden	2 Secunden
3 "	47 "	15 "
5 "	96 "	7 "
7 "	182 "	7 "
9 "	auch nach 250 " nicht	9 "

Wie aus den angeführten Versuchen ersichtlich, bedingt das Senegin, selbst in sehr verdünnten Lösungen subcutan applicirt, an der zu der Injection benutzten Extremität ein progressives Sinken der Reflexerregbarkeit bis zum vollkommenen Schwunde derselben; der letztere tritt um so rascher auf, je grösser die injicirte Menge des Senegins ist.

2. Versuche an Warmblütern.

Gehen wir zu den bei Warmblütern nach der Subcutanapplication des Senegins beobachteten Erscheinungen über, so ist von vornherein zu betonen, dass das Senegin bei ihnen, bei dieser Methode der Beibringung, nur locale Wirkungen entfaltet, was uns nach den Versuchen an Fröschen kaum wundern kann. Wenn auch Allgemeinerscheinungen auftreten, so hängen dieselben nicht direct mit der Seneginwirkung zusammen sondern werden durch die an der Applicationsstelle erzeugten secundären Veränderungen bedingt.

Versuch XXI.

Einer Katze wurden 200 mg Senegin unter die Rückenhaut injicirt. Sofort stellten sich beim Thiere Schmerzäusserungen ein, die nach etwa 2 Stunden allmählig ganz aufhörten. An der Injectionsstelle trat jetzt eine vollkommene Anästhesie auf: mechanische Reize an der Injectionsstelle und ihrer nächsten Umgebung applicirt, blieben gänzlich ohne Erfolg.

4 Stunden nach der Injection trat eine Röthung auf, die sich in einer Entfernung von 4 cm im Durchmesser um die Injectionsstelle herum erstreckte. Die Palpation des entzündeten Terrains war jetzt äusserst schmerzhaft. Sehr bald zeigte sich dort Fluctuation und im

Centrum trat eine gelbliche Verfärbung auf. 8 Stunden nach der Injection war die Peripherie der Injectionsstelle in einen von einem Entzündungshof umgebenen Eiterherd verwandelt.

Das Thier litt schreckliche Schmerzen: es konnte weder fressen noch saufen und magerte sichtlich ab. Störungen der Bewegung waren nicht zu constatiren. Um den Qualen ein Ende zu machen, wurde der Eiterherd eröffnet, wobei sich eine Menge grünlichgelben Eiters entleerte. Die Wunde wurde mit Sublimat gewaschen, unterbunden und nach 2 Wochen verheilte sie fast vollständig. Das Thier blieb am Leben.

Wir sehen aus diesem Versuche, dass die subcutane Seneginapplication bei Warmblütern keine Allgemeinerscheinungen bedingt sondern nur locale Wirkungen entfaltet, die in einer hochgradigen eiterigen Entzündung bestehen. Diese Erscheinung ist ein neuer Beweis für die schwere Resorbirbarkeit des Senegins. Ob bei sehr strenger Antisepsis die Eiterung ausbleibt, weiss ich nicht. Ich vermochte jedenfalls mit den mir zu Gebote stehenden Mitteln dieselbe nicht zu vermeiden.

VI. Wirkung des entgifteten Senegins.

Auf p. 3 dieses Buches wurden schon die von Kobert in seiner Abhandlung „Ueber Quillajasäure" festgestellten Resultate über die Wirkung der Barytbehandlung auf die Giftigkeit des Saponins erwähnt. Wir wissen, dass „die Methode der Reinigung des Saponins durch Barytfällung pharmakologisch werthlos ist, denn sie hebt die Wirksamkeit des Saponins mehr oder weniger auf".

Es galt diesen Satz in Bezug auf Senegin zu prüfen, was um so wichtiger erschien, als dadurch — wenn er sich bestätigen würde — eine Erklärung der von Böhm [1]) gemachten Erfahrung, dass das reine Senegin vollkommen unwirksam ist, gewonnen wäre. Das von Böhm untersuchte Senegin war eben nach der Barytfällungsmethode dargestellt und mehrmals nach einander gereinigt worden. Um die Wirkung der Barytbehandlung auf die Giftigkeit des Senegins zu untersuchen, verfuhr ich in der Weise, dass ich eine bestimmte Menge des Senegins, von dessen Giftigkeit ich mich durch intravenöse Injectionsversuche an Katzen überzeugt hatte, mit überschüssigem, heiss gesättigten Barythydrat versetzte und während 5 Stunden damit kochte. Der Barytniederschlag wurde dann durch verdünnte Schwefelsäure zerlegt, vom Bariumsulfat abfiltrirt, der auf dem Filter zurückgebliebene Niederschlag mit etwas Schwefelsäure enthaltendem Wasser ausgewaschen, das Filtrat, welches schwach sauer reagirte, durch Sodazusatz neutralisirt und auf ein kleines Volumen vorsichtig eingedampft.

Von dem so behandelten Senegin wurde einem Hunde in die V. jugularis die 10fach tödtliche Dosis injicirt. So erhielt ein Hund von 3,8 kg 0,2 g mit Baryt behandeltes Senegin, also 52 mg pro kg Körpergewicht. Weder sofort, noch nach mehreren Tagen zeigte das Thier die geringsten Krankheitserscheinungen.

[1]) Christophsohn, Vergleich. Unters. über das Saponin etc. Inaug.-Diss. Dorpat 1884. p. 50.



Wir sehen aus diesem Versuche, dass die Reinigung des Senegins durch Barytfällung die Wirksamkeit desselben vollkommen aufzuheben im Stande ist. Bedenken wir nun, dass das von Böhm untersuchte Christophsohn'sche Senegin 3 und 4 Mal durch Barytfällung gereinigt wurde, so wird es uns jetzt verständlich, wie Böhm zu dem scheinbar paradoxen Resultate kam, dass „das Senegin um so wirksamer ist, je unreiner es ist".

Vergleichen wir zum Schluss dieses Abschnittes die Resultate der pharmakologischen Untersuchung des Senegins mit denen des Sapotoxins, so kommen wir zu der Ueberzeugung, dass beide Substanzen qualitativ zwar ähnlich, quantitativ aber sehr verschieden wirken, so dass die nach den Resultaten der chemischen Untersuchung denkbare Identität beider entschieden in Abrede gestellt werden muss.

C. Therapeutischer Theil.

Ich gebe zunächst eine kurze historische Uebersicht über die **interne** Verwendung der Senega in der Therapie.

Die Senegawurzel wurde 1735 von Tennent[1]), einem in Virginien wohnenden schottischen Arzte, dem Heilmittelschatze einverleibt. Er sah, dass die Seneka-Indianer sich dieser Wurzel gegen den Biss der Klapperschlange bedienten und nannte sie seneka rattle-snake root. (Siehe hierüber auch im Nachtrag.) Die Indianer wandten sie sowohl als äusserliches Mittel, indem sie die gekaute Wurzel oder ein aus derselben bereitetes Cataplasma auf die Wunde applicirten, wie auch innerlich in Form eines milchigen Decoctes an. Tennent hatte die Gelegenheit, zwei von Klapperschlangen gebissene Individuen zu beobachten, die die Symptome einer schweren Lungenentzündung zeigten, und die durch Senegawurzel geheilt wurden. Diese Beobachtung führte ihn auf den Gedanken, die Wurzel gegen Pneumonie und ähnliche Affectionen zu versuchen. Er sandte daher 1736 eine Probe der Senegawurzel der virginischen Regierung und begleitete diese Sendung mit einem Schreiben, worin er die guten Erfolge bei der Anwendung des Mittels gegen Pneumonien und ähnliche Affectionen betont. Er hebt ferner hervor, dass manchmal die Senegawurzel Erbrechen, manchmal aber auch Durchfall erzeugt. In einem ferneren, im Jahre 1742 an Dr. R. Mead gerichteten Briefe[2]) lobt Tennent die guten Wirkungen der Senegawurzel bei Pleuritis und Pneumonie; ferner hebt er „die wunderbare Wirkung der Seneka-Klapperschlangenwurzel gegen Krankheiten, die durch Veränderung

---

[1]) Physical disquisitions. T. II. London 1735. Essays on the pleurisy, Philadelphia 1736. Pensylvanian Gazette 1739. Nr. 555.

[2]) An epistle to Dr. R. Mead concerning the Epidemical diseases and the efficacy of seneka snake root. Edinburgh 1742. Das Citat stammt aus einer in Europa nicht existirenden und auch in Amerika sehr seltenen Schrift, welche Miss Chevalier in New-York so freundlich war, zum Zweck dieser Arbeit zu besorgen.

und Eindickung des Blutes bedingt sind", hervor. Er spricht die Hoffnung aus, dass diese Wurzel eine Verwendung in der Medicin, wie sie keinem anderen Mittel der ganzen Materia medica zukommt, finden wird, besonders gegen Nervenaffectionen, gegen hectisches Fieber, gegen Phthisis, Podagra, Rheumatismus, Wassersucht und Malaria. Die Versuche mit diesem Mittel in Amerika und England bestätigten Tennent's Erfahrungen und zogen die Aufmerksamkeit der Aerzte [1]) auf dasselbe. Nun wurde die Senega nicht nur gegen die von Tennent bezeichneten Krankheiten, sondern in einer ganzen Reihe anderer angewandt. Sie wurde Modemittel. In einem verhältnissmässig kurzen Zeitraum erschien eine ganze Menge von Arbeiten und Dissertationen über die Senega, z. B. von Siemerling [2]), Kiernander [3]), Burchard [4]), Keilhorn [5]) und Helmuth [6]).

Sie wurde in diesen Publicationen als Sialagogum, Vomitorium, Purgans, Diureticum, Diaphoreticum und Expectorans gepriesen. Jedoch obenan stellte man ihre specifische Wirkung gegen den Schlangenbiss. Linné [7]) beschreibt einen Fall, wo ein von einer Natter gebissenes Mädchen unter den stürmischsten Erscheinungen erkrankt war und von ihm „duabus unice dosibus Senegae" geheilt wurde. Als Specificum gegen den Schlangenbiss theilte die Senegawurzel lange Zeit ihren Ruhm nur noch mit der Aristolochiawurzel.

Richter [8]) sagt: „Die Aehnlichkeit der nach dem Schlangenbisse entstehenden Zufälle mit entzündlichen Brustaffectionen wurde wohl die erste Veranlassung, sie gegen Pneumonien zu versuchen. Durch kein anderes einheimisches Mittel kann sie hier ersetzt werden. In der rein entzündlichen Brustentzündung passt sie nach hinreichenden Blutentziehungen, wenn späterhin der Auswurf nicht gehörig erfolgen will, sehr zähe ist, stockt oder wenigstens schwer heraufgebracht wird und hiervon der Grund in einem beginnenden Schwächezustand liegt. Hier ist ihre Wirkung, um den Auswurf in den Gang zu bringen, ausgezeichnet und kann sie namentlich den unglücklichen Ausgang in Lungenlähmung und Stickfluss verhüten. Bei den gleich von Anfang an mit Schwächezustand verbundenen Brustentzündungen, von denen alte Individuen befallen werden, wo man sehr vorsichtig antiphlogistisch verfahren und namentlich Blut ausleeren muss, passt natürlich die Senega besonders früh, selbst wohl gleich zu Anfang. Je mehr überhaupt bei entzündlichen Zuständen der Lungen die Verzweigungen der

---

[1]) In Frankreich wurde das Mittel 1744 allgemein bekannt; cf. M. P. Bouvard, Mémoire sur le sénéka; Acad. des sciences, Paris 1744, nachdem allerdings Lémery, de Jussien und du Hamel (Mém. de l'Ac. d. sc. 1739, p. 135) schon vorher darauf hingewiesen hatten. In Deutschland berichtete über ihre heilsamen Wirkungen zuerst Chr. Jak. Trew, in Italien Mich. Sarcone (Storia ragion. d. mali osservati in Napoli. T. I. p. 70).

[2]) C. Siemerling, Dissert. de Seneca. Rostochiae 1749.

[3]) Jonas Kiernander, Rad. Senegae. Diss. Upsalae 1749; in Caroli Linnaei Amoenit acad. Vol. II. 1751. Nr. 22. p. 139.

[4]) Joh. Jac. Burchard, Dissert. de rad. Senecae. Argent. 1750. cf. Gründliche Auszüge aus medic. Dissertationen. Stück 3. Stuttgart 1752.

[5]) G. Sim. Keilhorn, Dissert. de rad. Senegae et Jalap. Frcft. ad Viadr. 1765.

[6]) L. Chrph. Helmuth, Dissert. de rad. Senegae. Erlangen 1782 u. 1792.

[7]) Linnaeus, Amoen. acad. Vol. VI. p. 214.

[8]) Richter, Ausf. Arzneimittellehre. Bd. 2. p. 135.

Bronchien leiden, desto eher scheint die Senega zu passen." Auch Thilenius sprach sich in diesem Sinne aus.

Aber nicht nur gegen acute, sondern auch gegen chronisch-entzündliche Processe in der Lunge wurde Senega warm empfohlen. So sollte sie nach „geendigten Anfällen des Blutspeiens nützlich werden, wenn wegen Lungenatonie der Auswurf nicht gehörig erfolgen will". Ja, Richter [1]) sagt sogar: „Man will durch sie (täglich zu 1 Scrupel mit Süssholzpulver) Lungenknoten aufgelöst haben." Schon Tennent meinte gute Erfolge bei der Behandlung der Phthisis mit Senega erzielt zu haben.

Ausser der Lungenaffection war es der Croup, bei dem die Senega gute Dienste leisten sollte. Marker [2]) rühmte den grossen Nutzen der Senega gegen diese Krankheit. „Selbst in späteren Zeiträumen der häutigen Bräune, wenn die Respiration sehr schwer und röchelnd wird, die zähen Gerinnsel nur äusserst schwer ausgeworfen werden, kann sie mit Nutzen gegeben werden, zumal wenn schon viel Calomel verbraucht wurde und man dieses aus irgend einem Grunde nicht mehr weiter geben will oder kann." Archer [3]) meinte, dass die Senega, im Anfang des Croups gegeben, seinen weiteren Fortgang sistiren könne. Valentin [4]) erklärte die guten Erfolge der Senega bei der Croupbehandlung durch die brechenerregende, abführende und diaphoretische Wirkung dieser Pflanze. Brétonneau [5]), der beim Croup die Senega in Pulverform zu 4—5 g pro Dosis stündlich gab, heilte viele Fälle dieser Krankheit. Freilich wandte er gleichzeitig auch Calomel an. Der Senega schreibt er hauptsächlich die Fähigkeit zu, die Bildung der Croupmembranen zu verhindern: in richtiger Dosis gegeben, errege sie bei Kindern heftiges Erbrechen, wobei die Membranen losgelöst und ausgestossen werden.

Wegen ihrer local reizenden Wirkung fand die Senega Verwendung als Anthelminthicum; so führt sie deswegen noch 1848 Strumpf [6]) an.

Ferner wurde die Senega gegen acute Exantheme, wie Blattern, Masern, Scharlach, angewandt. Jahn [7]) will sie hier nützlich gefunden haben, „wenn das blasse, missfarbige Exanthem nicht recht hervorbrechen will, selbst wohl wieder verschwindet, und wenn Aengstlichkeit, kurzer Athem, Husten vorliegt".

Wegen ihrer diaphoretischen und diuretischen Wirkungen fand die Senega eine weite Anwendung gegen Wassersucht durch Mackenzie [8]), Milman [9]) und Wendt [10]). Oberteuffer [11]) rühmte ihre diuretische

---

1) Richter, Spec. Therapie. Bd. 4. p. 613.

2) Marker, Hufel. Journ. Bd. 19. St. III. p. 128.

3) Archer, Samml. auserles. Abh. z. Gebrauch f. pract. Aerzte. Bd. 20. p. 308.

4) L. Valentin, Recherches hist. et prat. sur le croup. p. 671. Ferner Lettre au docteur Bouriat sur le sénéka dans le croup; Journ. gén. de méd. T. XXIII. 25.

5) Brétonneau, Traité de la Diphthérite. p. 271.

6) Ferd. Ludw. Strumpf, System. Handbuch der Arzneimittellehre. Bd. 1. 1848. p. 564.

7) Jahn, Arzneimittellehre. Bd. 2. p. 521.

8) Mackenzie, Medic. observat. et inquisitiones. II. p. 288.

9) Milman, Animadversiones de natura hydropis ejusque curatione. p. 114.

10) Wendt, Erlanger Krankeninstitutsnachrichten. 5 u. 6. p. 26.

11) Oberteuffer, Hufel. Journ. Bd. 9. St. III. p. 104.

Wirkung, aber er wandte die Senega als Diureticum immer in Verbindung mit alkalischen und neutralen Salzen an. Schmidtmann[1]) führt einen Fall an „von entzündlicher Wassersucht, der mit pneumonischen Zufällen eintrat", wo die Senega vollkommene Heilung zu Stande brachte. Auch Oedeme, die nach Intermittens als Nachkrankheit auftreten, sollten durch grosse Dosen Senega zur Resorption gebracht werden. So wird von Bluff[2]) die Senega gleich neben dem Chinin da verordnet, wo die Wechselfieberkranken an Oedemen litten.

Eines grossen Ruhmes erfreute sich die Senega als Mittel gegen die verschiedensten Erkrankungen des Auges. Hauptsächlich war das Hypopyon diejenige Krankheit, wo die Senega Wunder that. Schon Pfeiffer[3]) beschreibt zwei Fälle von Hypopyon, die durch innerlichen Senegagebrauch geheilt wurden. In den meisten älteren Lehrbüchern der Pharmakologie wird der Anwendung der Senega bei Hypopyon und überhaupt „eiterigen Augenentzündungen" Erwähnung gethan und dieselbe warm empfohlen. Gute Dienste sollte die Senega gegen eiterige Keratitiden leisten; selbst gegen Leukome und Cataracte wurde sie als wirksames Mittel empfohlen[4]).

Das sind die hauptsächlichsten Fälle, in welchen die innerliche Anwendung der Senega allgemein indicirt war. Ausser den genannten gab es aber noch eine Unmenge von Krankheiten, gegen welche die Senega gelegentlich empfohlen worden ist. So sagt Richter[5]): „Die Beobachter wollen ausserdem die Senega noch in vielen anderen Krankheitsformen nützlich gefunden haben, z. B. in Schleimfiebern mit venösen oder lymphatischen Congestionen, in allen möglichen Entzündungen, wenn es bei ihnen darauf anzukommen scheint, die Thätigkeit der einsaugenden Gefässe und Schleimmembranen zu erhöhen und dadurch Stockungen, Ausschwitzungen, überhaupt Producte der Entzündung wegzuschaffen; bei Nierensteinen (Cartheuser), bei Blenorrhoën und Verschleimungen der Urinwerkzeuge, der Leber, des Darmkanales, etwa dadurch bedingt werdenden Wechselfiebern, Anomalien der Menstruation, in der Helminthiasis, in der Gicht, bei Krämpfen, Lähmungen, überhaupt allen möglichen Nervenaffectionen, denen lymphatische Ausschwitzungen, schleimige Stockungen, überhaupt irgend welche materielle Ursachen zu Grunde liegen, oder bei denen man von einem starken Gegenreize im gesammten Lymphgefässsystem Nutzen hofft. Sie hat indessen in allen diesen Krankheiten als internes Mittel nichts Ausgezeichnetes und kann in ihnen durch einheimische Mittel ersetzt werden."

Aber auch als externes Mittel fand die Senega Anwendung.

---

[1]) Schmidtmann, Hufel. Journ. Bd. III. p. 522.

[2]) Bluff, Ueber Rad. Senegae, als Diureticum v. Gräfe's und v. Walther's Journ. (Schmidt's Jahrb. Bd. 16. 1837.)

[3]) Pfeiffer, Diss. de Hypopyo. Erl. 1784.

[4]) Schmidt's Jahrb. 1834, Nr. 1; 1836, Bd. 11; 1842, Bd. 35; 1848, Bd. 60. Ferner F. A. v. Ammon, Ueber die Anwendung und den Nutzen der Rad. Polyg. Senegae in mehreren Augenkrankheiten; Heidelberger klin. Annalen 1826, Bd. 2, p. 220 und Bd. 5, 1829, p. 231. Eine ganz gute Zusammenfassung der Erfahrungen Ammon's findet sich bei Carol. Angelstein, De senega radice, remedio ophthalmiatrico praestantissimo; specimen pharmacologico-therapeuticum. Berol. 1831.

[5]) Richter, Arzneimittellehre. Berlin 1827. p. 138.

Haneckroth und Göden[1]) empfahlen sie gegen Brandwunden der Haut. Sie erklärten die gute Wirkung der Senega in solchen Fällen durch ihre antiphlogistische Eigenschaft. „Sie beschränkt die Entzündung dadurch, dass sie Blut und feste Theile zusammenzieht.“ Weiter sagen diese Autoren: „Die Entzündung kann von vier Seiten bekämpft werden, je nach den vier integrirenden Momenten derselben, Röthe, Hitze, Schmerz und Geschwulst. Durch Aderlass greift man sie in ihrer Totalität an, durch Kälte bekämpft man sie von Seiten der Hitze; durch Narcotica — von Seiten des Schmerzes. Von Seiten der Geschwulst — durch die Senega.

Selbstverständlich sind in den letzten Jahrzehnten die meisten der eben aufgezählten Indicationen wieder in Wegfall gekommen, ja es fehlt jetzt sogar nicht an Klinikern, welche mit Unrecht die Senega sowie alle „saponinhaltigen“ Mittel aus dem Arzneischatze gestrichen sehen wollen. Ich führe im Gegensatz zu diesen als richtig urtheilend Nothnagel und Rossbach[2]) an, welche sagen: „Die Senega ist heute nur noch als Expectorans in Gebrauch. Bedingung für die Anwendung ist ein normaler Zustand des Verdauungsapparates, namentlich guter Appetit; wenn kleine Gaben die Verdauung auch nicht sofort beeinträchtigen, so wirken dieselben doch bei schon vorhandener Appetitlosigkeit ungünstig ein. Eine andere Bedingung ist keine oder nur geringe Temperaturerhöhung. Senega als Expectorans soll bei Phthisikern vermieden werden — das ist ein Erfahrungssatz.“

In neuester Zeit schlug Kobert[3]) vor, statt der Senegawurzel die Quillajarinde (von Quillaja Saponaria Molin.) zu benutzen. Er geht von der Betrachtung aus, die ich durchaus bestätigen muss, dass:

1. die Quillajarinde ebenfalls 2 Glycoside, wie die Senegawurzel, enthält, aber in erheblich grösserer, etwa der 5fachen Quantität;

2. dass die Quillajarinde mehr als 10 Mal billiger als die Senegawurzel ist, und demnach die gleiche Menge wirksamer Substanz 50 Mal billiger zu stehen kommt;

3. dass der Gehalt der Quillajarinde an den wirksamen Substanzen ein recht constanter ist;

4. dass der Geschmack des Quillajadecoctes ein viel angenehmerer, als der des Senegadecoctes ist.

Die Quillajarinde wurde daraufhin von vielen Seiten statt der Senega angewandt und liegen schon recht zahlreiche, zu Gunsten der Quillajarinde sprechende Resultate vor. Ich will jedoch auf diese Frage nicht näher eingehen, da die diesbezüglichen Untersuchungen bereits von Pachorukow[4]) besprochen sind.

Ich habe vielmehr nur Folgendes zu bemerken: **Die Vermuthung Kobert's, dass die beiden Glycoside aus der Senega mit denen aus der Quillaja identisch sind, hat sich nach meinen Unter-**

---

[1]) Haneckroth und Göden, Wirkungsweise der Senega. Med. Zeitschr. Herausg. von d. Vereine f. Heilk. in Preussen. 1842. Nr. 13. (Schmidt's Jahrb. Bd. 35. 1842.)

[2]) Nothnagel und Rossbach, Handbuch der Arzneimittellehre. 5. Aufl. Berlin 1884. p. 817.

[3]) Kobert, Ueber ein Ersatzmittel der Senega. Centralblatt für klin. Med. Nr. 30. 1885. Ferner: Practitioner. 1886, Jan. p. 19.

[4]) Siehe oben, p. 29.

suchungen nicht bestätigt; sie wirken nur qualitativ gleich, aber nicht quantitativ; nichtsdestoweniger soll damit absolut nicht gesagt sein, dass die Senega sich in der Praxis nicht durch die Quillaja ersetzen lasse; im Gegentheil möchte ich zu ernster Prüfung dieser Frage von Neuem Anlass geben. Auf den Einwand, welchen man wohl machen wird, dass die Quillajarinde bedeutend giftiger ist als die Senegawurzel, möchte ich schon im Voraus erwidern, dass die Wirksamkeit beider als Expectorans wohl der Giftigkeit proportional sich herausstellen dürfte.

Vergleichende Analysen (Verbrennungen und Spaltungen) des Senegins und Sapotoxins, welche natürlich auch dringend wünschenswerth sind, muss ich der Kostspieligkeit wegen späteren Arbeiten des Dorpater pharmakologischen Institutes überlassen.

Nachtrag.

Zu vorstehender Arbeit über die Senega und ihre Bestandtheile möchte ich einige ergänzende Notizen zufügen, welche dem Verfasser entgangen sind.

Die Senegapflanze erwähnt schon Joh. Ray in seiner Historia plantarum vom Jahre 1688. Die erste Abbildung lieferte 1734 Jacob Treu[1]) aus Nürnberg. Ein Jahr später wurde die Wurzel dieser Pflanze durch den in Virginien lebenden schottischen Arzt John Tennent als Geheimmittel gegen Schlangenbiss erkannt und von ihm nach den Seneka-Indianern Seneka rattle-snake root, verkürzt Seneka-root genannt. Das Wort Senega von snake herleiten zu wollen, wie Quévenne[2]) will und der sonst etymologisch so wohl erfahrene G. C. Wittstein[3]) ihm nachspricht, erscheint mir unzulässig. Uebrigens stimmen mir darin Dulong d'Astafort[4]), Flückiger[5]), Jacob D. Wells[6]) und O. Linde[7]) bei.

Die erste anatomische Untersuchung der Wurzel lieferten 1851 O. Berg[8]) und G. Walpers[9]). Eine 1856 von Wigand[10]) gegebene weicht von denen der Voruntersucher in mehreren Punkten ab, so dass 1857 Berg[11]) sich veranlasst sah, von Neuem und zwar diesmal sehr eingehend sich mit der Wurzel zu beschäftigen. 1862 wurden die Berg'schen Angaben in einigen Punkten von Wigand[12]) und 1867 von Flückiger

---

1) Geiger, Pharmac. Botanik. 2. Aufl. p. 1554.
2) Journ. de Pharmacie. 1836. T. XXII. p. 449. Arch. der Pharmacie. 1836. Bd. 8 der 2ten Reihe. p. 78.
3) Etymologisch-botanisches Handwörterbuch. Erlangen 1856. p. 808.
4) Journ. de Pharm. 1827. T. XIII. p. 567.
5) Pharmakognosie des Pflanzenreichs. 2. Aufl. 1883.
6) Proceedings of the American Pharm. Association. 1876. p. 516.
7) Flora. 1886. Jahrgang 69. p. 1.
8) Handbuch der pharmac. Botanik. II. Theil. p. 57.
9) Botanische Zeitung. 1851. p. 297.
10) Flora. 1856. Jahrgang 39. p. 675.
11) Botanische Zeitung. 1857. p. 49.
12) Arch. d. Pharmac. 1862. Bd. 111. p. 238.

berichtigt. Neuerdings hat endlich Otto Linde vortreffliche Beiträge zur Anatomie der Senegawurzel (mit Abbildungen) geliefert. Nach letzterem Autor ist das Vorkommen getrennter Holzkörper in der Senegawurzel zuerst von Döbereiner[1]) bemerkt worden.

Etwa seit dem Jahre 1876, d. h. seit die echte Senegawurzel anfing seltener zu werden, kommt eine andere Sorte der Drogue im Handel vor, welche als südliche Senegawurzel bezeichnet wird. Nach Linde heisst die echte im Gegensatz dazu nicht nördliche, sondern westliche. Auf diese neue Sorte machte zuerst Saunders[2]) aufmerksam. Erst dann folgt die auf p. 57 dieses Buches erwähnte Mittheilung von Th. Greenish vom Jahre 1878, wonach sie von jungen, unreifen Exemplaren der echten Pflanze stammen soll. 1880 wies auch ein Deutscher, E. Siebert[3]), auf die Verfälschung hin und warnte vor ihr. 1881 wurde Greenish von Göbel widerlegt und als Stammpflanze der südlichen Wurzel von Maish die Polygala Boykinii festgestellt. J. U. Lloyd und C. H. Lloyd[4]) dagegen behaupteten auf der Versammlung der American Pharmaceutical Association des Jahres 1881, die im Handel als südliche Senega bezeichnete Drogue komme ebenso in den westlichen als in den östlichen und nördlichen Staaten vor und repräsentire die Wurzel von Polygala Senega var. latifolia L. Die Wurzeln dieser Varietät und der nicht variirten Polygala Senega L. würden beim Einsammeln ihrer grossen Aehnlichkeit wegen gar nicht unterschieden und ein solches Gemisch bilde die officinelle Drogue. Dagegen sprächen jetzt die Händler von einer aus dem Nordwesten, namentlich aus Wisconsin und Minnesota kommenden, erst seit 10 Jahren überhaupt bekannten anderen billigeren Sorte, welche kurzweg als falsche oder nördliche Senega bezeichnet werde und gewöhnlich des für die südliche Senega sehr charakteristischen gekielten Rückens entbehre. Diese Wurzel sei ferner nicht so gewunden und verzweigt wie die südliche Senega, sondern breit und dick. Die Stammpflanze derselben scheine eine zwischen Polygala Senega und Polygala latifolia stehende Varietät zu sein. Der Name weisse Senega passe auf diese Wurzel aber gar nicht, da sie nicht heller gefärbt sei als die anderen Sorten.

Nach O. Linde unterscheidet sich die südliche Senega von der westlichen dadurch, dass sie der Hauptmasse nach aus dünneren, fast gelben, wesentlich helleren und längeren Wurzeln besteht als jene. Die hellere Farbe träte nach dem Einweichen in Wasser noch deutlicher hervor. Dazwischen fänden sich aber auch anscheinend ältere, dickere Wurzeln von bräunlicher Farbe. Der Geschmack sei weniger scharf als bei der westlichen.

Während alle früheren Untersucher nach Linde's Meinung darin übereinstimmen, dass die südliche Wurzel ohne Kiel sei, und dass ihr Holzkörper auf dem Querschnitt überall eine regelmässige, runde oder ovale Form zeige, dass demnach breite Markstrahlen ihr fehlen, kann Linde dies nicht bestätigen. Er giebt zwar zu, dass wenigstens

---

[1]) Deutsches Apothekerbuch. 1842. I. p. 259.
[2]) Proceedings of the American Pharmaceutical Association. 1876. p. 661.
[3]) Pharmac. Zeitung. 1880. Nr. 28. p. 207. Pharmac. Centralhalle. 1880. Nr. 19. p. 155.
[4]) Americ. Journ. of Pharm. 1881. Oct.

an den dünnen Wurzeln der Waare sowohl der Kiel als die Wülste weniger auffällig sind als an der westlichen Waare; befreie man aber die Wurzeln nach dem Aufweichen in Wasser von der Rinde, so könne man sich überzeugen, dass breite Markstrahlen hier ebenso gut vorkämen wie an jener, wenn auch weniger häufig; man finde sie aber an jeder einzelnen Wurzel. Es gelang Linde überhaupt nicht, zwischen südlicher und westlicher Senega einen durchgreifenden anatomischen Unterschied zu constatiren, weder im Bau der einzelnen Gewebselemente noch dem der Rinde, des Holzkörpers, der Markstrahlen noch des Kieles. Nur die Korkschicht, welche die Rinde bedeckt, erwies sich wenigstens an den dünneren Wurzeln der südlichen Waare dünner als an der westlichen und nur wenige Zellen stark. Dies ist zugleich die Ursache des helleren Aussehens der Wurzeln. Weiter auf die Angaben Linde's einzugehen, habe ich hier keine Veranlassung.

Eine fernere, von Atlass unerwähnt gelassene Thatsache ist, dass wässerige Auszüge der Senegawurzel, besonders wenn sie Jahre lang gelegen hat, einen charakteristischen Geruch besitzen. Hager nennt ihn in seinem Commentar ölig-ranzig, Dorvault schwach ekelhaft, Flückiger und Hanbury eigenthümlich ranzig. Langbeck[1]) fand ihn bei einer 3 Jahre alten Wurzel so auffallend an Wintergrünöl erinnernd, dass er eine wässerige Destillation vornahm und in der That im Destillat die charakteristische Violettfärbung bei Eisenchloridzusatz erhielt. Durch Vergleichung der Intensität der Färbung mit derjenigen einer wässerigen Lösung von Salicylsäuremethyläther von bekanntem Gehalt bestimmte er die Menge des Oeles auf 0,2 %. Das Destillat einer 12 Monate alten Wurzel gab mit Eisenchlorid nur schwache Reaction. Das Decoct der älteren Wurzel, mit Fehling'scher Lösung gekocht, zeigte einen nicht unbedeutenden Zuckergehalt, das der jüngeren dagegen einen sehr geringen. Bernbeck ist hiernach der Ansicht, dass das Senegin in langsamer beständiger Zersetzung begriffen ist und dass die Zersetzungsproducte aus Zucker und Salicylsäuremethyläther bestehen. Die von Atlass untersuchte Spaltung des Senegins beim Erhitzen mit Säuren ist natürlich eine ganz andere.

Auf das Zweckmässige des Ersatzes der Senegawurzel durch die Quillajarinde machte, angeregt durch meine Publicationen, Frederick B. Power[2]) bei einer Versammlung der Wisconsin Pharmaceutical Association 1886 aufmerksam. Ob vielleicht die neuerdings von Maish[3]) beschriebene Polygala mexicana als ein Ersatzmittel unserer Senega mit Erfolg wird importirt werden können, bleibt abzuwarten. Ich möchte es zunächst noch bezweifeln.

Kobert.

[1]) Pharm. Zeitung. 1881. p. 261.
[2]) Pharmaceut. Rundschau. 1886. Sept. p. 195.
[3]) Americ. Journ. of Pharmacy. 1886. p. 72.

III.

Ueber Cyclamin.

Von

Nicolai Tufanow aus Livland.

A. Chemischer Theil.

I. Historisches.

In den Knollen von Cyclamen europaeum L., dem Alpenveilchen, einer zur Familie der Primulaceen gehörigen und in Mittel-, Ost- und Südeuropa vorkommenden, scharf schmeckenden Pflanze, wurde 1830 der wirksame Bestandtheil von Saladin [1]) entdeckt und mit dem Namen Arthanitin [2]) belegt; auch sind von demselben Autor die Eigenschaften dieser Substanz und das Verhalten derselben gegen Reagentien geprüft worden. Wahrscheinlich ist derselbe Stoff auch noch in Cyclamen persicum Mill. und verschiedenen anderen Species enthalten, die seit den ältesten Zeiten therapeutisch verwendet wurden. Ich komme auf diesen Punkt im therapeutischen Theile zu sprechen. 1831 haben Buchner und Herberger [3]) weitere Untersuchungen über diese Substanz angestellt und ihr den jetzt üblichen Namen Cyclamin gegeben. Bei den Spaltungsversuchen, welche in neuerer Zeit von de Luca [4]) und A. Klinger [5]) mit Cyclamin gemacht worden sind, hat sich dasselbe als ein Glycosid erwiesen, während man bis dahin geneigt war, dasselbe nach Saladin für ein Alkaloid zu halten.

Die für das Cyclamin aufgestellte Formel lautet nach de Luca

---

[1]) Journ. de chimie méd. VI. p. 417.

[2]) Arthanita ist der arabische Name des Alpenveilchens. Ich komme auf die Deutung desselben weiter unten noch zurück.

[3]) Buchner's Repert. f. d. Pharmacie. XXXVII. p. 36.

[4]) Compt. rend. XLIV, p. 723; XLVII, p. 295 u. 328; LXXXVII, p. 287. Journ. de Pharm. XXXI, p. 427; XXXIV, p. 353. Neues Rep. Pharm. VI, p. 326; VIII, p. 58. Chemisches Centralbl. 1878. p. 660.

[5]) Mittheil. der physik.-med. Societät zu Erlangen. II. p. 23.

C_2H_4O, nach Klinger und Mutschler[1] $C_{20}H_{34}O_{10}$. Mutschler gelang die Darstellung der Substanz in Krystallen.

Bei der Spaltung des Cyclamin mit verdünnten Säuren erhielt Klinger 20,07 % Zucker und 65,38 % Spaltungskörper, Mutschler dagegen 35,58 % Spaltungskörper und 50,32 % Zucker. Den Spaltungskörper nennt Klinger Cyclamiretin und giebt ihm die Formel $C_{14}H_{24}O_5$; nach Mutschler lautet die Formel $C_{15}H_{22}O_2$. Den Zucker hielt man für Traubenzucker.

Während den Angaben de Luca's zufolge bei Einwirkung von schmelzendem Kalihydrat auf Cyclamin unter Wasserstoffentwickelung eine eigenthümliche, im Wasser schwer lösliche Säure, und bei Salpetersäureeinwirkung saure Verbindungen entstehen, hat Mutschler in beiden Fällen nicht krystallisirbare Körper erhalten, deren nähere Zusammensetzung er nicht anzugeben vermag.

Das Cyclamin ist nach Mutschler kein aromatischer Körper, sondern gehört der Fettreihe an.

II. Darstellung.

Das Cyclamin ist zwar zuerst von Saladin aber wohl nicht ganz rein dargestellt worden; später beschäftigten sich mit der Gewinnung desselben de Luca und Th. W. C. Martius[2]), und diese Autoren haben Methoden angegeben, nach welchen die Reindarstellung und Ausbeute an Cyclamin nichts zu wünschen übrig lassen.

Nach de Luca werden 4 kg der Knollen von Cyclamen mit Aq. destill. abgewaschen, in kleine Stücke geschnitten und nebst 4 l rectificirtem Weingeist in eine geräumige Flasche gebracht. Das Ganze wird während 45 Tagen an einem dunklen Orte stehen gelassen und nach dieser Zeit der Alcohol abgegossen. Die Knollen werden dann in einem Mörser zerquetscht, mit 3 l Alcohol in dieselbe Flasche gebracht und nach einem Monate der Alcohol durch Auspressen getrennt. Den Rückstand verwandelt man in einen Teig und lässt diesen wiederum mit 2 l Alcohol 20 Tage lang in Berührung; der Alcohol wird durch Auspressen getrennt und mit den beiden vorigen Tincturen vereinigt, filtrirt und der grösste Theil des Alcohols durch Destillation im Wasserbade wiedergewonnen. Der dabei erhaltene Rückstand von gelatinösem Aussehen wird, vor dem Lichte geschützt, in einer Porzellanschale im Wasserbade zur Trockene verdampft und dann mit kaltem, rectificirtem Weingeist ausgezogen. Die alcoholischen Lösungen von dieser Behandlung werden ebenfalls vereinigt, filtrirt, in eine Schale gegossen und 40 Tage lang an einem dunklen kühlen Orte der freiwilligen Verdunstung überlassen. Die nach dieser Zeit auf dem Boden der Schale in Form kleiner Anhäufungen sich findende weissliche, amorphe Substanz wird sorgfältig gesammelt, mehrere Male mit kaltem Alcohol abgewaschen und darauf in siedendem Alcohol gelöst. Diese alcoholische Lösung setzt beim Erkalten den aufgelösten Stoff immer wieder in derselben Form kleiner, amorpher Häufchen ab; dies ist das Cyclamin, welches man vor dem Lichte geschützt im luftleeren Raume neben Schwefelsäure trocknet.

Das Verfahren, dessen Martius zur Darstellung des Cyclamins sich bediente, besteht darin, dass man 6 Pfund getrocknete und gröblich zerstossene Knollen mit 18 l Alcohol von 97° Tr. in einer kupfernen Blase übergiesst, 4—5 l Alcohol abdestillirt und erkalten lässt. Den überdestillirten Weingeist bringt man in die Blase zurück und wiederholt das Verfahren durch Abdestillation noch 2—3 Mal. Erkaltet, presst man den weingeistigen Auszug aus, filtrirt und bringt das Filtrat wieder in die vorher gereinigte Blase. Man destillirt so lange, bis

[1]) Annalen der Chemie. Bd. 185. p. 214.
[2]) Neues Rep. Pharm. VIII. p. 388.



etwa noch 2 l Flüssigkeit in der Blase befindlich sind, welche man nach dem Erkalten in eine weithalsige Flasche giesst. Mit dem Pressrückstande wird dieselbe Procedur nochmals vorgenommen und das concentrirte Filtrat den früher erhaltenen beigemischt. Die Flüssigkeit lässt man an einem kühlen Orte stehen. Nach etwa 3—10 Wochen wird das ausgeschiedene Cyclamin auf ein Filter gebracht und langsam, aber anhaltend mit kaltem Alcohol gewaschen, bis das Abtropfende kaum mehr gelb erscheint. Das noch feuchte Cyclamin wird nun mit thierischer Kohle kochend in Alcohol gelöst und heiss filtrirt. Durch Abkühlen der durchgelaufenen Flüssigkeit und durch Rühren mittelst eines Glasstabes bewirkt man die Ausscheidung des Cyclamins in kleinen weissen, flockigen Körnern. Auf ein Filter gebracht, über Nacht stehen gelassen und dann anhaltend mit kaltem Alcohol abgewaschen, wird das nun reine Cyclamin dicht in Filtrirpapier eingeschlagen und an der Luft dem Trocknungsprocess überlassen.

Diese beiden Darstellungsmethoden sind sehr einfach, haben aber das Missliche, dass bis zur vollständigen Ausscheidung des Cyclamins aus dem Extract Monate nöthig sind. Dieser Umstand zwang mich, den anfangs gefassten Entschluss, das zu meinen Versuchen nöthige Cyclamin selbst darzustellen, aufzugeben; ich bezog daher dasselbe von Merck in Darmstadt. Dasselbe war nach Martius aus trockenen Knollen dargestellt. Einige Versuche wurden auch angestellt mit einem Präparate, welches von Prof. Kobert aus frischen, von Gehe & Comp. gütigst gelieferten italienischen Knollen angefertigt und von ihm mir zur Verfügung gestellt worden war.

III. Eigenschaften.

Das Cyclamin in Substanz ist ein blendend weisses, undurchsichtiges, zerreibliches, lockeres und geruchloses Pulver, welches sich unter dem Mikroskop als aus rundlichen Kugeln und Conglomeraten derselben bestehend zeigt. Mutschler giebt an, unter günstigen Umständen Cyclamin erhalten zu haben, welches Körner aufwies, die aus einem Haufwerk von um einen Punkt gruppirten Krystallnadeln bestanden, ein Befund, welcher nach de Luca [1]) zu Stande kommt, wenn coagulirtes oder in Wasser gelöstes Cyclamin sich spontan zersetzt, wobei unkrystallisirbare Glycose und krystallisirbarer Mannit auftreten sollen; unzersetztes Cyclamin ist nach diesem Forscher unkrystallisirbar.

Der Geschmack des Cyclamins ist unangenehm widrig, scharf und hinterlässt ein Kratzen im Halse; sein Staub erregt heftiges Niesen.

Beim Erhitzen auf Platinblech giebt das Cyclamin eine voluminöse Kohle, welche vollkommen ohne Rückstand verbrennt. Beim Erhitzen auf 200° färbt es sich braun und schmilzt bei 236°. Feuchter Luft ausgesetzt, nimmt es an Volumen zu, indem es eine grosse Menge Wasser absorbirt. Mit wenig Wasser angerührt, giebt es eine schmierige, klebrige, durchsichtige Gallerte, aber keineswegs eine vollkommene Lösung.

Das Cyclamin ist klar löslich in Wasser bei einer Verdünnung von 1:300; gesättigtere Lösungen sind stark opalisirend; eine 2%ige Lösung ist schon mehr als eine Suspension von Cyclamin in Wasser zu bezeichnen; beim Stehen setzt sich nämlich ein Theil des unge-

[1]) Compt. rend. T. LXXXVII. 1878. p. 287.

lösten Cyclamins zu Boden, und die Lösung muss daher jedesmal vor dem Gebrauche umgeschüttelt werden. Das Cyclamin löst sich ferner leicht in verdünntem, weniger gut in absolutem Alcohol; Essigsäurezusatz erhöht die Löslichkeit in dem letzteren. Ferner löst es sich mehr weniger leicht in Methylalcohol, in Glycerin und Essigäther; unlöslich ist es in Aether, Chloroform, Amylalcohol, Schwefelkohlenstoff, Benzol, Petroleumäther, Terpentinöl und anderen ätherischen Oelen.

Eine interessante, für den Nachweis nicht unwichtige Erscheinung bietet das Verhalten des Cyclamins zu einer schwachen alcoholischen Salicylsäurelösung. Fügte ich nämlich zu 1—2 ccm einer derartigen Lösung etwa 5 mg Cyclamin in Substanz und erwärmte, so löste sich das Cyclamin darin klar auf, um nach dem Erkalten eine homogene gelatinöse Masse zu bilden, welche so fest wurde, dass beim Umkehren des Glases nichts herausfloss. Erwärmte ich dasselbe wiederum oder setzte ein Alkali oder eine Säure hinzu, so löste sich die Masse im Augenblicke auf. Ueber andere Reactionen siehe weiter unten.

Wässerige Cyclaminlösungen reagiren weder sauer noch alkalisch und erzeugen beim Schütteln reichlichen Schaum, wie Seifenwasser. Sie coaguliren, wenn man sie einer Temperatur von 60—75^{0} aussetzt, aber es löst sich das Gerinnsel nach dem Erkalten und nach mehrtägiger Ruhe in der Mutterlauge wieder auf.

Beim Stehen am Licht zersetzen sich wässerige Cyclaminlösungen leicht, während an dunklen Orten aufbewahrte Lösungen sich lange Zeit unverändert halten.

Werden wässerige Cyclaminlösungen nach Zusatz von Säuren gekocht, so erleidet das Cyclamin unter Aufnahme von Wasser eine Spaltung in Zucker und Cyclamiretin. Am leichtesten und vollständigsten soll nach Mutschler diese Spaltung zu Stande kommen bei Anwendung von Salzsäure. Ich habe sowohl die Salzsäure als auch die Schwefelsäure zu einer Reihe von Spaltungen benutzt und habe bei beiden nur wenig differirende Werthe erhalten. Die Trockensubstanz, bei 85^{0} bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, wurde jedesmal in ca. 30 ccm destillirtem Wasser zu einer 1%igen Lösung gelöst und zu derselben in einer Reihe der Spaltungsversuche je 1 ccm officinelle Salzsäure, in einer anderen je 2 ccm derselben Säure und in einer dritten je 2 ccm einer concentrirten Schwefelsäure zugesetzt. Diese Lösungen wurden 7 Stunden lang auf dem Wasserbade in einer verschlossenen Flasche gekocht und darauf die Menge des Zuckers und des Spaltungskörpers chemisch bestimmt. Ueber die Natur des Zuckers habe ich keine Untersuchungen angestellt. Es ist höchst wahrscheinlich eine Glycose eigener Art, die übrigens nicht mit der von G. Michaud [1]) in den Knollen von Cyclamen europaeum kürzlich neben Cyclamin gefundenen Zuckerart, der Cyclamose, zu verwechseln ist.

Für die 1. Versuchsreihe erhielt ich im Mittel von 7 Spaltungen: 41,06% Zucker, berechnet als Traubenzucker, und 41,13% Cyclamiretin; im Ganzen 82,19%.

---

[1]) Chemical News. 1886. p. 232. Bullet. Paris. T. XLVI. 20. Sept. 1886. p. 305. Chemisches Centralbl. 1886. p. 836.



Für die 2. Versuchsreihe erhielt ich im Mittel von 2 Spaltungen: 61,13 % Zucker und 38,51 % Cyclamiretin; im Ganzen 99,64 %.

Für die 3. Versuchsreihe erhielt ich im Mittel von 3 Spaltungen: 59,98 % Zucker und 37,61 % Cyclamiretin; im Ganzen 97,59 %.

Aus den erhaltenen Resultaten glaube ich den Schluss ziehen zu können, dass vermehrter Gehalt an Säure in der zu spaltenden Flüssigkeit einen grösseren Ertrag an Zucker liefert, und dass sowohl Salzsäure wie Schwefelsäure gleich leicht die Spaltung herbeiführen, obwohl Mutschler der Schwefelsäure eine nur geringe Spaltungskraft vindicirt. Die bisher über diese Spaltung aufgestellten Formeln sind nach meinen Spaltungsversuchen entschieden unrichtig; es gelang mir jedoch nicht, aus meinen Werthen eine neue einfache Spaltungsformel abzuleiten.

Die Zersetzung des Cyclamins wird, wie bereits Mutschler gezeigt hat, ausserdem noch herbeigeführt durch mehrere Tage lang dauerndes Kochen von Cyclaminlösungen ohne Säurezusatz, in fest verschlossenen Flaschen und durch Bierhefe. Mit Emulsin habe ich bei meinen Versuchen die Spaltung des Cyclamins nicht bewerkstelligen können, obgleich Mutschler eine solche erreicht zu haben angiebt. Ebenfalls ungeeignet zur Cyclaminspaltung haben sich mir der Speichel, der Magensaft und der Pankreassaft erwiesen.

Auf den Rath des Herrn Prof. Kobert prüfte ich die Wirkung des Cyclamins auf die Kuhmilch und erhielt ein ganz überraschendes Resultat, welches ich im Folgenden mittheile:

Fügt man zu etwa 5 ccm Kuhmilch 1 ccm 2 %ige Cyclaminlösung und lässt beide gut mit einander sich mischen, so bemerkt man bereits nach einer halben Stunde beim Halten des Reagensglases gegen das Licht eine Zersetzung der Milch, indem in einer hell erscheinenden Flüssigkeit dunkle, gleichmässig vertheilte Flocken auftreten. Nach einer Stunde etwa beginnt eine scharfe Trennung der Milch in eine helle und eine dunkle, d. h. undurchsichtige Partie, und zwar nimmt mit der Zeit die helle untere Schicht an Grösse zu, während die obere dementsprechend abnimmt und eine undurchsichtige homogene Masse bildet.

In einer der Milchproben, welche ich zu meinen Versuchen benutzte, betrug das Volumen der dunklen Schicht nach 1 Stunde vom Beginn des Versuches an gerechnet 5 ccm; nach 1 Stunde 15 Minuten 4 ccm; nach 2 Stunden 30 Minuten 3 ccm; nach 12 Stunden 2 ccm; das letztere Volumen blieb von nun an constant. 5 ccm derselben Milch ohne Cyclaminzusatz setzten nach 12stündigem Stehen kaum 1/8 ccm Rahm ab.

Um zu sehen, in welcher Weise das Cyclamin die Milch beeinflusst, wurde zu einem Tropfen der Milch auf dem Objectträger vom Rande des Deckgläschens aus etwas von der Cyclaminlösung zugelassen. In demselben Augenblicke erfolgte eine Veränderung im mikroskopischen Bilde. Die sonst getrennt stehenden Fettkügelchen vereinigten sich zu Haufen, verklebten an ihrer Peripherie mit einander und flossen schliesslich zu unförmlichen Klumpen zusammen. Es scheint also offenbar durch Einwirkung des Cyclamins auf die Milch der normale Zustand derselben aufgehoben zu werden, indem die sonst von einander getrennt stehenden, in einer eiweisshaltigen Flüssigkeit suspendirten

Fettkügelchen anfangs zu Flocken und Klumpen zusammentreten, um darauf eine homogene Fettmasse an der Flüssigkeitsoberfläche zu bilden.

In meinen Versuchen benutzte ich 2 cm im Durchmesser haltende Reagensgläser, an deren Aussenfläche eine Theilung nach Cubikcentimeter angebracht war. In jedes derselben wurde 1 ccm destillirtes Wasser, welches 0,02 g Cyclamin enthielt, gebracht, so dass die Flüssigkeitsoberfläche genau der ersten Marke, vom Boden des Glases gerechnet, entsprach. Der übrige Raum bis zur 6. Marke wurde mit der zu prüfenden Milch gefüllt, das Glas mehrmals vorsichtig geschwenkt, damit die beiden Flüssigkeiten gut mit einander sich mischten und darauf bei einer Temperatur von ca. 20 ° C. der Ruhe überlassen. In den auf diese Weise hergerichteten Milchproben betrug nach 12stündigem Stehen die ausgeschiedene Fettschicht 2,25 ccm, während 5 ccm von derselben Milch ohne Cyclaminzusatz kaum ½ ccm Fett abgesetzt hatten.

Um zu erfahren, ob alles in der Milch befindliche Fett durch Cyclamin ausgeschieden wird, machte ich nach der von H. Klinger [1]) neuerdings angegebenen Methode die Fettbestimmung sowohl der durch Cyclamin ausgeschiedenen Masse, als auch der im Controllglase befindlichen unversetzten Milch und erhielt in beiden Fällen die gleiche Menge Fett, welche sich für die Versuchsmilch approximativ zu 5 % berechnen liess.

Damit ist also der Beweis geliefert, dass durch Cyclamin alles Fett der Milch an ihre Oberfläche abgesetzt wird.

Nach diesem Versuche entsprächen 0,5 ccm der nach 12 Stunden durch Cyclamin ausgeschiedenen Fettschicht einem Fettgehalt der Milch von 1 %.

Dieselbe Milch zur Hälfte mit Wasser verdünnt und mit Cyclamin versetzt, gab genau nur halb so viel Fett als wie bei der unverdünnten.

Dank der gütigen Erlaubniss des Directors der hiesigen geburtshülflichen Klinik, des Herrn Prof. Dr. Runge, wurde es mir möglich, auch den Fettgehalt der Milch zweier Wöchnerinnen mit Cyclamin zu bestimmen. Die Milch der einen gab nach 12stündigem Stehen 1,75 ccm, die der anderen 1,25 ccm Fett; procentisch berechnet etwa 3,5 % und 2,5 % Fett.

Mit diesen Versuchen will ich gezeigt haben, dass dem Cyclamin die Eigenschaft zukommt, die ganze in der Milch enthaltene Fettmenge zur Ausscheidung zu bringen, deren Volumen nach 12stündigem Stehen für eine und dieselbe Milchprobe constant ist.

Wie aber die Grösse des Volumens zum Procentgehalt der Milch an Fett sich verhält, kann ich jetzt mit Bestimmtheit nicht angeben, weil dazu eine grössere Reihe von Beobachtungen und Bestimmungen gehört, als von mir ausgeführt worden ist. Ich hoffe darüber in nächster Zeit Näheres mittheilen zu können.

---

[1]) Chemiker-Zeitung. 1886. Nr. 31. Rep. anal. Chem. 1886. 6, 545.

IV. Reactionen.

Concentrirte Schwefelsäure giebt mit Cyclamin erst eine gelbe, dann eine gelbrothe Färbung, welche beim Erwärmen in Dunkelroth und schliesslich in Violettroth übergeht. Auf Zusatz von viel Wasser verschwindet diese Farbe, und es entsteht ein weisser Niederschlag. Kaliumbichromatzusatz lässt an der Berührungsstelle eine intensiv grüne Färbung eintreten.

In concentrirter Salpetersäure löst sich das Cyclamin ohne Farbenveränderung. Bichromatzusatz giebt eine Grünfärbung beim Erwärmen.

In concentrirter Salzsäure löst sich das Cyclamin klar auf; erwärmt, tritt eine Trübung ein, darauf ein weisser Niederschlag. Zusatz von Bichromat giebt zu keinerlei Farbenreaction Anlass.

Concentrirte Essigsäure löst Cyclamin leicht. Auch hier bedingt Bichromatzusatz keine Farbenänderung.

Phosphorsäure löst das Cyclamin in der Kälte nicht auf; erwärmt löst es sich in derselben ohne nachfolgende Zersetzung.

Gallussäure coagulirt das Cyclamin.

Verdünnte Säuren lösen das Cyclamin leicht und lassen beim Kochen einen flockigen Niederschlag entstehen. Eine Ausnahme hiervon bilden die Essigsäure und die Phosphorsäure.

Ammoniak löst das Cyclamin leicht auf; Essigsäurezusatz lässt die Lösung klar. Ebenso wie Ammoniak verhalten sich Natronlauge, Kalilauge und die Alkalicarbonate.

Durch Galläpfeltinctur wird das Cyclamin nicht beeinflusst.

Ferrocyankaliumsolution löst das Cyclamin erst beim Erwärmen und scheidet es nach dem Erkalten flockig aus; Ferridcyankalium löst das Cyclamin bei gleicher Versuchsanstellung nicht.

Durch Jodkaliumlösung wird das Cyclamin in der Wärme ohne Farbenänderung gelöst.

Kaliumbichromat, Pikrinsäure, Barythydrat, Bleizucker, essigsaures Zink, Eisenchlorid, arsenige Säure, Platinchlorid, Chlorbarium und salpetersaurer Baryt verändern wässerige Cyclaminlösungen nicht.

Bleiessig lässt in einer Cyclaminlösung einen Niederschlag entstehen, welcher in Essigsäure und Salpetersäure löslich ist.

Beim Kochen mit alkalischer Kupferoxydlösung entsteht ein weisser Niederschlag; eine Abscheidung von Kupferoxydul findet dabei nicht statt.

Kaliumpermanganat wird durch Cyclaminlösungen reducirt.

Chlorzinn giebt mit Cyclaminlösungen in der Wärme einen weissen Niederschlag.

Salpetersaures Silber wird beim Kochen mit einer Cyclaminlösung gelbbraun gefärbt.

Quecksilberchlorid erzeugt mit Cyclaminlösungen erwärmt eine leichte Trübung.

Cyclaminlösungen nehmen Brom- und Chlordämpfe leicht auf und coaguliren dabei.

Ueber die Salicylsäurereaction habe ich schon p. 103 gesprochen.

V. Ueber Cyclamiretin.

Das Cyclamiretin ist ein weisser amorpher Körper, geruch- und geschmacklos, löslich in Alcohol und Aether, unlöslich in Wasser, Kali- und Natronlauge, Ammoniak, kohlensauren Alkalien und Barytwasser.

Mit concentrirter Schwefelsäure färbt sich das Cyclamiretin violettroth.

In concentrirter Salpetersäure löst es sich in der Kälte nur schwer; erwärmt geht die Lösung leicht vor sich unter Gelbfärbung, und es entwickeln sich dabei gelbbraune Dämpfe.

Concentrirte Salzsäure löst das Cyclamiretin nicht, während concentrirte Essigsäure dasselbe leicht mit blassgelber Farbe löst.

VI. Verhalten im Organismus.

Ob das Cyclamin als solches oder zersetzt im Organismus zurückgehalten oder durch die Niere oder den Darm ausgeschieden wird, darüber kann ich nichts aussagen. Alle meine Bemühungen, das Cyclamin oder dessen Spaltungsproducte im Harn und Koth mit Cyclamin vergifteter Thiere mit den mir zu Gebote stehenden Mitteln aufzufinden, waren erfolglos.

B. Pharmakologischer Theil.

I. Historisches.

Das Cyclamin gehört zur pharmakologischen Gruppe des Saponins, zu welcher ausser der Quillajasäure und dem Sapotoxin noch das Senegin, das Digitonin und das Parillin oder Smilacin gerechnet werden. Nach Harnack [1]) zeigen diese Substanzen viel Aehnlichkeit in ihrem Verhalten gegen den thierischen Organismus. Am stärksten wirksam erweise sich das Cyclamin, am schwächsten das Parillin. Ihre Wirkung sei theils local, indem sie an der Applicationsstelle Reizung und Entzündung hervorrufen, theils allgemein, indem sie vom Blute aus besonders das Nerven- und Muskelsystem afficiren. Die unversehrte äussere Haut werde durch dieselben kaum beeinflusst; nur wenn sie auf verletzte Hautstellen oder in das Unterhautzellgewebe gebracht werden, dann riefen sie heftige Entzündung hervor. Auf die Schleimhaut sei die Wirkung dieselbe und in Folge dessen komme es zu verschiedenen reflectorischen Bewegungen, wie Niesen, Husten, Erbrechen. Ueber ihr Verhalten im Blute sei noch wenig bekannt: das Cyclamin zerstöre in concentrirter Lösung die Blutkörperchen. In das Blut gebracht, zeigten sie eine Wirkung auf die Herzaction und die Respiration; ebenso auf die Muskeln und schliesslich auch auf die verschiedensten Theile des Nervensystems.

---

[1]) Harnack, Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1883. p. 787.

Speciell auf Cyclamen und Cyclamin bezüglich sind folgende Angaben.

Nach de Luca bedienen sich die Sicilianer und besonders die Calabreser der Wurzelknollen des Alpenveilchens, um Süsswasserfische zu fangen. Sie zerdrücken zu diesem Behufe die Knollen zu einem Teig, welcher in einen starken Sack gefüllt und um die Mittagszeit bei starker Hitze und wolkenlosem Himmel in die Mitte eines Flusses gelegt wird. Ein Mann tritt alsdann den Sack mit den Füssen, so dass sich der herausquellende Saft mit dem Flusswasser mischt und dasselbe schäumend macht. Durch das so vergiftete Wasser werden die Fische betäubt und kommen an die Oberfläche des Wassers, zuerst die kleinen, welche starr erscheinen, während die grossen zunächst noch bewegungsfähig sind und unter heftigen Anstrengungen das Ufer zu erreichen suchen, wo man sie mit Leichtigkeit fängt. Für besondere Fälle bindet man an das Ende eines langen Stockes ein derartiges Säckchen und bringt es in die Felsenspalten unter dem Wasser. Die Fische werden dadurch gezwungen, aus ihren Schlupfwinkeln hervorzukommen und gehen in die ihnen vorher gestellten Netze.

De Luca stellte mit dem frisch ausgepressten Safte folgende Versuche an. Ein Kaninchen, welches 10 g davon in den Magen erhielt, war den Tag über etwas unruhig und verweigerte die Nahrung, wurde bis zum andern Morgen aber wieder ganz gesund und frass ordentlich. Dasselbe Thier erhielt zwei Tage später die doppelte Dose und bekam nur dieselben Erscheinungen.

Das Unwirksambleiben einer so grossen Dose von 20 g steht in Einklang mit der bekannten uralten Erfahrung, dass die Schweine die Alpenveilchenknollen mit Vorliebe fressen und dabei ganz gesund bleiben. Darum heisst das Alpenveilchen auch Saubrot, italienisch pamporcino, spanisch pan de puerco, französisch pain de pourceau, englisch sowbread, ceylanisch ururu (von uru = Schwein). Ja selbst der uns von Dioscorides[1]) aufbewahrte altägyptische Name ϑέσχε bedeutet nach der Uebersetzung von Rossius Schweinekraut[2]). Ich komme auf dieses Unwirksambleiben des genossenen Saftes weiter unten bei Besprechung der Wirkung des reinen Cyclamins auf den Darm zurück.

Auf Fische dagegen wirkte bei de Luca's Versuchen der Cyclamensaft stark toxisch. 1 ccm tödtete nach einigen Minuten drei kleine Fische, die vorher in einem Gefässe mit 2 l Wasser munter umherschwammen. Ebenso verhielten sich Fische, welche in eine sehr dünne Auflösung von reinem Cyclamin gesetzt wurden. Ganz ähnliche Resultate erhielt C. Schroff an kleinen Schmerlen.

Claude Bernard[3]) stellte mit dem Cyclamensafte folgende Versuche an. 2 g einem Grünfinken in den Kropf gespritzt tödteten diesen bald; 4 g einem Kaninchen in die Luftröhre gespritzt, tödteten dieses binnen 10 Minuten unter Convulsionen; 1 g einem Grünfinken unter die Haut gespritzt, verursachte Convulsionen, an denen das Thier

---

[1]) Dioscorides Lib. II. cap. 193.

[2]) Strumpf, System. Handbuch d. Arzneimittellehre. Bd. 2. Berlin 1858. p. 196.

[3]) Leçons sur les effets des substances toxiques. Paris 1857. p. 304.

nach 20 Minuten starb. Ein Frosch, welcher auf dieselbe Weise 2 g erhielt, starb nach zwei Minuten unter Herzstillstand.

Eugen Pelikan[1]), welcher mit reinem, ihm von de Luca geschenktem Cyclamin an Fröschen experimentirte, gelangte zu dem Resultate, dass das Cyclamin zu den reizenden Giften gehöre, indem es in der Mundhöhle, dem Schlunde und Magen immer die Symptome der Entzündung hervorrufe, und in erster Linie weder auf das Herz, noch auf die Muskeln und motorischen Nerven wirke, und dass die von ihm als das constanteste Symptom beobachtete rasch verminderte Stärke und das schnelle gänzliche Verschwinden der Reflexbewegungen als untergeordnete Erscheinungen aufgefasst werden müssten.

C. Schroff[2]) benutzte zu seinen Versuchen mit Cyclamin ausser Fischen Kaninchen, denen er die Substanz subcutan, in den Magen, in die Luftwege, in den Mastdarm und in die Peritonealhöhle brachte. Auf Grund der dabei erhaltenen Resultate behauptet er, dass das Cyclamin bei unmittelbarer Einwirkung auf die Respirations- und die Darmschleimhaut Entzündung hervorrufe. Ein Einfluss auf das Cerebrospinalsystem finde dabei nicht statt. Im Magen bewirke das Gift keine Entzündung, wohl aber Uebelkeit und Erbrechen. Eine besondere specifische Beziehung zu den einzelnen Organen komme ihm nicht zu, ausser zu den Speicheldrüsen, deren Absonderung auch dann vermehrt werde, wenn das Gift mit denselben in keinen unmittelbaren Contact gelange, woraus auf den Uebergang des Cyclamins in das Blut geschlossen werden müsse. In das Unterhautzellgewebe gebracht, verursache das Cyclamin heftige, in Brand endende Entzündung, welche jedoch keine allgemeinen Vergiftungserscheinungen veranlasse. Ausserdem giebt Schroff an, dass das Cyclamin wie auch der frische Saft zwar einen wesentlichen Theil der Wirkung der Cyclamenknolle besitze, jedoch nicht die ganze Wirkung derselben. Weder Cyclamin, noch der frische Saft der Wurzel vermöchten eine Gastritis zu erzeugen, wohl aber der Genuss der frischen und getrockneten Wurzel und des aus ihr bereiteten alcoholischen Extractes. Es sei also das Cyclamin ein Remedium acre, welches locale Entzündung verursache und habe nicht die geringste Aehnlichkeit mit Curare, welche Cl. Bernard gefunden haben wollte.

Harnack[3]) vergleicht die muskellähmende Wirkung des Cyclamins mit der des Apomorphins, durch welches nach kleinen Dosen (1—5 mg) eine bedeutende Herabsetzung der Muskelerregbarkeit, nach grösseren Gaben complete Lähmung hervorgerufen werde, ohne jedoch, wie das Coffeïn es thue, den Muskel starr zu machen.

Die vielleicht wichtigste Arbeit, welche mir leider im Original gar nicht und in einem äusserst kurzen Referate erst nach dem Schluss meiner Versuche zugängig wurde, stammt von Chirone[4]). In dieser

---

[1]) Beiträge zur gerichtlichen Medicin, Toxikologie und Pharmakodynamik. Würzburg 1858. p. 184.

[2]) Cyclamin und der Wurzelstock von Cyclamen europaeum L. Zeitschr. Wiener Aerzte. 1859. Nr. 21—22

[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 2. 1874. p. 301.

[4]) Vincenzo Chirone, Ricerche sperimentali sull' azione biologica della cyclamina, eseguite nel laboratorio farmacologico di Napoli. Il Morgagni 1877,

tritt der Autor der in Italien üblichen Anschauung entgegen, das Cyclamin wirke nur local reizend; er beschreibt vielmehr ausführlich die Allgemeinwirkungen desselben. Subcutan injicirt veranlasst es zunächst nur Gangrän und ausgedehnte Ulcerationen, welche jedoch meist unter völliger Genesung des Thieres ausheilen. Eine wirkliche Cyclaminvergiftung komme dabei in den ersten Tagen gar nicht zu Stande. Die Erscheinungen des wirklichen Cyclamismus, der, wie gesagt, erst spät eintritt, sind nach Chirone Stupor, Hyperästhesie, bisweilen zu spontanen Convulsionen gesteigert, Sinken der Temperatur, Schwäche und Beschleunigung der Herzbewegungen, bisweilen Zunahme, in anderen Fällen aber auch Abnahme der Athemfrequenz und Dyspnoë. Der Tod erfolgt unter Steigerung dieser Erscheinungen und rapidem Sinken der Temperatur, häufig nach Auftreten seröser und hämoglobinhaltiger Transsudate. Die Action des Cyclamins träte im Ganzen langsam ein in Folge träger Resorption und dauere 2—4 Tage. Die Allgemeinwirkung des Giftes ist nach Chirone bedingt durch eine specifische Beeinflussung des Blutes, welches in Contact mit Cyclamin sofort dunkel wird und die beiden Streifen des Oxyhämoglobins verliert, während der Streifen des reducirten Hämoglobins erscheint. Mehrere Tage behält übrigens das so veränderte Blut die Fähigkeit, beim Schütteln mit Luft Sauerstoff aufzunehmen, bei; alsdann geht es in Hämatin über, charakterisirt durch drei Streifen im Spectrum. Chirone lässt die Möglichkeit zu, dass das Cyclamin als Ferment aufs Blut wirkt, neigt sich jedoch mehr der Ansicht zu, dass es aus dem Hämoglobin durch directes Eingehen einer Verbindung mit Gobulin Hämatin frei macht. Das durch Einwirkung von Cyclamin auf Blut entstehende Präcipitat ähnelt in vielen Stücken dem Cyclamin selbst. Das Hämoglobin fauligen Blutes wird durch Cyclamin leichter zersetzt als das des frischen. Die Reizbarkeit der Nerven und der Muskeln wird durch Cyclamin nicht aufgehoben.

Wie sich aber das Cyclamin, unmittelbar ins Gefässsystem gebracht, zum Organismus verhalten soll, darüber liegen bis jetzt, falls Chirone seine Injectionen subcutan machte, fast keine Angaben vor. Es findet sich darüber nur eine Mittheilung von Schroff, wo er sagt:

„Um mich noch mehr zu überzeugen, dass die Wirkung des Cyclamins vorzugsweise eine örtliche, auf das Applicationsorgan beschränkte ist, und dass das Cerobrospinalsystem jedenfalls keinen Antheil daran nimmt — es müsste denn das Cyclamin unmittelbar in den Blutstrom übergeführt werden, in welchem Falle, wie ich mich durch einen Versuch überzeugt habe, in etwa 2 Minuten der Tod unter Convulsionen erfolgte, wie dies übrigens nach den mannigfaltigsten selbst indifferenten in das Blut unmittelbar eingebrachten Stoffen so oft der Fall ist — stellte ich etc. . . .“

Da nun Erfahrungen in Bezug auf die Wirkung des Cyclamins auf den thierischen Organismus nach intravasculärer Application so gut wie gar nicht vorliegen und solche zu besitzen es doch nach Analogie mit den Quillajagiften wünschenswerth sein musste, so nahm

---

Nr. 10, p. 769; Nr. 11, p. 817; Nr. 12, p. 904. Virchow-Hirsch, Jahresber. 1887. I. p. 427.

ich den Vorschlag des Prof. Kobert, das Cyclamin in dieser Richtung zu prüfen, mit Freuden an und theile im Folgenden die Ergebnisse meiner Untersuchungen mit. Es kam mir dabei hauptsächlich darauf an, festzustellen, ob das Cyclamin qualitativ gerade so wirkt wie Sapotoxin und Quillajasäure, oder nicht, und ich bin bei diesen meinen Untersuchungen, wie ich gleich im Voraus bemerken will, zu dem Resultate gekommen, dass zwischen der Wirkung des Cyclamins und der Quillajagifte ganz wesentliche Unterschiede bestehen.

II. Wirkung des Cyclamins bei intravenöser Application.

Versuch I.

Hündin von 18 kg. Injection von 0,4 g Cyclamin in eine Hautvene des rechten Fusses. Dauer der Injection 3 Minuten. Während derselben beschleunigtes Athmen. Gegen Ende derselben Dyspnoë und Tod.

Die sofort nach dem Tode ausgeführte Section ergab Folgendes: Herz stillstehend, nicht erregbar; beiderseits mit geronnenem Blute von dunkelviolettrother Farbe gefüllt; rechts die Menge der Coagula doppelt so gross wie links. Endocard beiderseits wie mit einem weissen Flor bedeckt. Die freien Ränder der Atrioventrikularklappen mit einer gelbröthlichen Sulze infiltrirt. Die arteriellen Gefässe des Herzens leer; die Venen bis in die feinsten Verzweigungen prall gefüllt mit geronnener Blutmasse, welche so fest ist, dass bei Entfernung der Coagula aus dem rechten Vorhof zugleich auch der Inhalt der Vena cava inf. im Zusammenhange sich herausziehen lässt. Lungen normal; in den Venen flüssiges Blut; die Arterien leer; den Inhalt der Bronchien bildet gelbröthlich gefärbter Schaum. Milz blutreich, Trabekelzeichnung undeutlich, Malpighische Körperchen gross. Nieren blutreich von gleichmässig dunkelrother Farbe. Blase leer. Magen und Darm noch in Bewegung; von rother Imbibitionsverfärbung. Leber gross, blutreich; in den durchschnittenen Gefässen geronnenes Blut.

Versuch II.

Katze von 1000 g erhält 2 ccm des frischen Saftes von Cyclamen europaeum in die rechte Jugularvene. Dauer der Injection 2 Minuten. Während der Injection Tod unter Dyspnoë und Krämpfen.

Die sogleich nach dem Tode ausgeführte Section ergab ganz denselben auffallenden Befund wie in Versuch I.

Versuch III.

Hund von 7900 g. Injection von 0,06 g Cyclamin in eine kleine Vene des rechten Fusses um 11 Uhr 30 Min. Sofort erschwertes Athmen. 12 Uhr 15 Min.: Entleerung eines dunkelviolettroth gefärbten, klaren Harnes. Fibrilläre Zuckungen am ganzen Körper. 2 Uhr: die Herzcontractionen arrhythmisch. Respiration etwas beschleunigt. 4 Uhr 45 Min.: Plötzliches Auftreten hochgradiger Dyspnoë von kurzer Dauer, darauf Tod.

Die sogleich nach dem Tode des Thieres vorgenommene Section ergab: Herz gross; rechts entleeren sich ca. 150 ccm eines dunkelviolettrothen flüssigen Blutes und nur wenige weiche Gerinnsel. Extra corpus gerinnt das Blut sofort; in der linken Herzhälfte ca. 20 ccm eines ebenso beschaffenen Blutes wie rechts; das Endocard beiderseits stark getrübt, fast weiss. In der Substanz der Valv. bicuspidalis in einer Reihe dicht neben einander stehende linsengrosse hämorrhagische Heerde von violettrother Farbe. Die arteriellen Gefässe leer; die Venen bis in die feinsten Verzweigungen mit flüssigem Blute prall gefüllt. Lungen lufthaltig, hellroth; die Venen mit flüssigem Blute gefüllt, Schleimhaut der Bronchien mit gelbröthlichem Schaum bedeckt; Trachea röthlich imbibirt. Milz blutreich; Follikel deutlich, Trabekelzeichnung undeutlich. Nieren gross, blutreich; auf dem Durchschnitt von gleichmässig schwarzrother Farbe; die Grenze zwischen Subst. corticalis und medullaris geschwunden; beide deutlich gestreift. Blase enthält ca. 50 ccm eines dunkelviolettrothen klaren Harnes; Schleimhaut gefaltet, von röthlicher Imbibitionsverfärbung. Magen klein, Schleimhaut stark in Falten gelegt; auf der Höhe der letzteren neben dunkelrother Imbibition Ecchymosen. Das Duodenum und Jejunum contrahirt, mit einer chocoladeähnlichen, schmierigen Masse gefüllt, nach deren Entfernung die Schleimhaut stark aufgelockert, sammtartig, von weissgrauer Farbe erscheint und mit Ecchymosen besetzt ist, die in der Längsrichtung des Darmes in Streifen angeordnet sind. Der Inhalt des Ileums ist heller gefärbt; die Schleimhaut von der eben beschriebenen Beschaffenheit, die Ecchymosirung schwächer. Im Dickdarm geringe Mengen festen Kothes; die Schleimhaut ebenfalls aufgelockert, röthlich imbibirt und Ecchymosen im Rectum. Aeusserlich ist der ganze Darm röthlich imbibirt. Leber gross, blutreich; Zeichnung undeutlich.

Versuch IV.

Hündin von 6550 g. Injection von 0,0065 g Cyclamin (1 mg pro kg) in die rechte Jugularvene. Das Thier bleibt danach gesund und bei gutem Appetite. Der Harn zeigt keine Abweichungen vom Normalen.

10 Tage darauf Injection von 0,01 g Cyclamin (1,5 mg pro kg) in eine Vene des rechten Fusses.

7 Stunden nach der Injection Entleerung eines dunkelroth gefärbten Harnes; in demselben sind Eiweiss, Cylinder, Zucker und rothe Blutkörperchen nicht nachzuweisen; der filtrirte Harn zeigt spectroskopisch die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins, welche nach Zusatz von Schwefelammonium in den breiten Streifen des reducirten Hämoglobins übergehen. Ebenso gelingt der Nachweis von Blutfarbstoff vermittelst der Guajactinctur. Bei der Darstellung der Häminkrystalle erhält man mandel- und wetzsteinartige Gebilde. In dem am folgenden Tage gelassenen Harn kein Hämoglobin, nur geringe Mengen Eiweiss. Das Thier ist ruhiger als sonst, frisst jedoch gut. Erbrechen und Kothentleerung nicht beobachtet. Das Thier erholt sich vollständig.

8 Tage darauf Injection von 0,015 g Cyclamin (2,3 mg pro kg) in eine Vene des linken Fusses.

Das Thier liegt danach ruhig, frisst ungern und nur wenig.

Respiration und Puls zeigen nichts von der Norm Abweichendes. 7 Stunden nach der Injection Entleerung eines dunkelroth gefärbten Harnes; derselbe zeigt Hämoglobinreaction, enthält aber kein Eiweiss. An den 3 folgenden Tagen wird hämoglobinhaltiger Harn entleert. Das Thier frisst nichts, zeigt aber grossen Durst; liegt ruhig in seinem Käfige. Aus demselben herausgenommen und auf den Fussboden gezetzt, bewegt es sich mit Unlust und setzt sich gleich nieder. Nur selten erfolgt Entleerung festen Kothes. Am 4. Tage nach der Injection trüber eiweisshaltiger Harn, in welchem Hämoglobin nicht mehr nachweisbar ist. Am 5. Tage nach der Injection liegt das Thier wie todt da, ist stark abgemagert, die Augen tief eingesunken; die Respiration ist etwas beschleunigt und mühsam. Auf den Füssen vermag sich das Thier nicht zu halten und sinkt sofort um; die Bemühungen, sich zu erheben, sind erfolglos. Starker Durst. Das in grossen Mengen genossene Wasser wird bald ausgebrochen. Bis dahin ist kein Erbrechen beobachtet worden. Am 6. Tage nach der Injection früh am Morgen wird das Thier todt gefunden. Leichenstarre stark ausgeprägt. Die Augen tief eingesunken. Zahnfleisch und Lippen cyanotisch.

Section: Herz links wie rechts mit einem derben zusammenhängenden Gerinnsel von schwarzrother Farbe ausgefüllt, rechts ist dieses noch einmal so gross wie links; an den Valv. bicuspidalis und tricuspidalis Zeichen einer frischen Endocarditis; Endocard beiderseits stark getrübt. Arterielle Kranzgefässe leer, die Venen bis in die feinsten Verzweigungen mit geronnenem Blute vollständig ausgefüllt. Lungen blassrosa, die Ränder emphysematös; aus den durchschnittenen Gefässen lassen sich derbe Gerinnsel auspressen; in den Bronchien gelbröthlicher Schaum. Trachea und Kehlkopf frei. Milz dunkelroth; in den Gefässen geronnenes Blut; Zeichnung undeutlich. Niere lässt auf dem Durchschnitt die Grenze zwischen Subst. medullaris und corticalis nicht scharf erkennen; beide Substanzen dunkelroth gefärbt, die letztere gestreift; in den durchschnittenen Gefässen Blutgerinnsel. Blase röthlich tingirt, contrahirt, leer; ihre Schleimhaut stark gefaltet. Magen klein; Schleimhaut verdickt, stark gefaltet, ödematös; die Falten lassen sich nicht ausgleichen; auf der Höhe derselben ausgedehnte Ecchymosen; an verschiedenen Stellen oberflächliche und tiefere Substanzdefecte; die ganze Schleimhaut mit einer schwarzgrünen Sulze bedeckt. Der Darm contrahirt; Schleimhaut desselben ebenfalls verdickt, ödematös, mit einer gelbroten schmierigen Masse belegt. Duodenum und Jejunum stark sugillirt; einzelne oberflächliche und tiefere Substanzdefecte der Schleimhaut vorhanden. Im Ileum und Anfangstheile des Dickdarms weniger ausgedehnte, zerstreute Blutaustritte, welche im unteren Theile des letzteren an Umfang zunehmen. Im Rectum fester Koth. Leber gross, blutreich; Läppchenzeichnung undeutlich; Blutgerinnsel in den Gefässen.

Versuch V.

Hund von 10,7 kg. Injection von 0,065 g Cyclamin in eine kleine Vene des linken Fusses.

Nach der Injection das Thier stiller als vor derselben; mässiger

Appetit. Am Tage darauf Hämoglobinurie. Das Thier geniesst nur geringe Quantitäten Milch, die bald nach der Aufnahme ausgebrochen werden. Durst vorhanden; sonst ruhiges Verhalten.

Am 3. Tage nach der Injection liegt der Hund ruhig in seinem Käfige, frisst nichts, trinkt sehr viel, erbricht im Laufe des Tages mehrmals. Auf den Fussboden gesetzt, lässt er sich nur schwer zum Gehen bewegen; geht er, so schleppt er dabei die Füsse nach und taumelt wie ein Betrunkener.

Am 4. Tage nach der Injection liegt der Hund in seinem Käfige ausgestreckt und bewegt sich auf Anrufen nicht. Die Extremitäten sind steif und lassen nur schwer eine Beugung in den Gelenken zu. Das gebeugte Glied kehrt nur ganz allmählig in die Streckstellung zurück. Mühsames Athmen. Heftige Pulsation im Abdomen. Auf den Fussboden gestellt, vermag das Thier nicht sich aufrecht zu halten; es sinkt um. Hochgradige Dyspnoë. Tod gegen Mittag. Kothentleerung während der ganzen Zeit selten und fest.

Die sofort nach dem Tode des Thieres vorgenommene Section ergab Folgendes: Herz stillstehend, unerregbar, beiderseits mit flüssigem Blute von violettrother Farbe gefüllt; links weniger als rechts. Endocard stark getrübt. An den Valv. bicuspidalis und tricuspidalis Zeichen einer frischen Endocarditis; ebenso auch an den Aortenklappen. Aorta gelb tingirt, leer. Die Venen des Körpers mit flüssigem Blute strotzend gefüllt. Lungen lufthaltig, mit stecknadelkopf- bis erbsengrossen Ecchymosen besetzt; die Lungenränder emphysematös. Bronchien röthlich imbibirt. Lungenvenen mit flüssigem Blute gefüllt; Arterien leer. Milz blutreich; Zeichnung undeutlich. Nieren blutreich, gleichmässig dunkelroth gefärbt; Grenze zwischen Subst. medullaris und corticalis undeutlich, die letztere gestreift. Oesophagus verdickt, ödematös. Magen contrahirt; Schleimhaut in Falten gelegt, dieselben violettroth tingirt; enthält eine schmutzigröthliche Flüssigkeit, mit schwarzem Bodensatz, welcher die Schleimhaut fest anhaftet. Duodenum äusserlich violettroth; enthält eine schmierige Masse, deren oberflächliche Schichten schwärzlich, die der Schleimhaut anliegenden weissgrau erscheinen. Die Schleimhaut selbst stark gequollen, sammetartig, weissgrau; mit oberflächlichen und tiefen Geschwüren besetzt. Die Submucosa in ihrer ganzen Dicke mit blauschwarzer Sulze infiltrirt. Jejunum mit chocoladeähnlicher Masse gefüllt; Schleimhaut ebenfalls gelockert, ödematös; Substanzdefecte; zahlreiche Hämorrhagien und röthliche Imbibitionsverfärbung. Derselbe Befund, nur weniger stark ausgeprägt, im Ileum. Im Dickdarm feste Kothmassen. Schleimhaut gequollen, vereinzelte Ecchymosen. Schleimhaut des Rectums stark gefaltet, mit ausgedehnten Ecchymosen bedeckt; keine Substanzdefecte. Leber gross, blutreich; Zeichnung verwachsen.

Fassen wir die Resultate der angeführten Versuche, welche übrigens keineswegs die einzigen waren, welche angestellt wurden, zusammen, so ergiebt sich nachstehendes Resultat.

Gleich nach der Einspritzung mittlerer Gaben (5—6 mg pro kg) von Cyclamin bei Warmblütern, wonach der Tod in 1—2 Mal 24 Stunden

zu erfolgen pflegt, zeigen die Thiere nichts von der Norm Abweichendes, ausser dass sie ruhiger werden, als sie vor der Injection waren.

Das erste Symptom der Vergiftung ist die nach 7—10 Stunden auftretende Hämoglobinurie resp. Methämoglobinurie [1]). Der Harn zeigt eine prachtvoll violettrothe Farbe, ist etwas trübe und erinnert, nachdem er filtrirt ist, an Rothwein. Im Harnsediment sind mikroskopisch farblose Blutkörperchen, Epithelien und feinkörniger Detritus nachzuweisen. Rothe Blutkörperchen sind nicht vorhanden. Spectroskopisch zeigt der Harn die für das Oxyhämoglobin charakteristischen Absorptionsbänder, welche nach Zusatz von Schwefelammonium in ein breites, nämlich das des reducirten Hämoglobins übergehen. Eiweiss ist im Harn nur wenig vorhanden. Zucker fehlt.

Der Appetit ist meist am zweiten Tage geschwunden, dafür aber hat das Thier grossen Durst. Das Genossene wird sehr sehr bald nach der Aufnahme ausgebrochen.

Erbrechen wurde in allen Fällen beobachtet, nur tritt dasselbe bald früher bald später ein. Das Erbrochene besteht aus schleimigen mit Schaum untermischten Massen von schmutzig-schwarzgrüner Farbe, denen Speisereste, wenn solche vorhanden waren, beigemischt sind.

Durchfälle wurden selten beobachtet und dann meist während eines Brechactes. Die Kothausscheidung ist nicht vermehrt. In einzelnen Fällen wurde überhaupt kein Koth entleert.

Schwäche in den Extremitäten, welche die Thiere zum Stehen und ordentlichen Gehen unfähig macht, tritt sehr deutlich erst vor dem Tode ein. Diese Schwäche wird immer hochgradiger, so dass die Thiere, wenn sie zum Gehen gezwungen werden, umfallen, und alle Bemühungen, sich zu erheben, fruchtlos sind, ein Zustand, welcher dem durch Curare hervorgerufenen in gewisser Beziehung allerdings ähnlich sieht. Gewöhnlich liegen oder sitzen die Thiere in ihren Käfigen ruhig und reagiren beim Anrufen nur durch langsame Bewegungen mit dem Kopfe.

Die Respiration wird gegen das Ende hin beschleunigt und erschwert, während sie zu Anfang normal ist.

Die Herzpulsation wird 2—3 Stunden vor dem Tode sehr arrhythmisch. Es erfolgen meist zwei Schläge hinter einander, darauf eine längere Pause, dann wieder zwei Schläge oder auch nur ein einziger auf einmal.

Der Tod erfolgt unter hochgradiger Dyspnoë; bisweilen treten Krämpfe hinzu. Die Thiere sind stark abgemagert und cyanotisch. Bei Injection kleiner Mengen (2—3 mg pro kg) erfolgt der Tod in 4—6 Tagen unter den genannten Krankheitserscheinungen.

Grosse Mengen (0,02 g pro kg) bewirken den Tod noch während oder gleich nach der Injection unter den Zeichen der Erstickung.

In allen Fällen ist die Leichenstarre stark ausgeprägt und tritt sehr bald nach dem Tode ein; besonders ist dieses letztere der

[1]) Es ist mir wohl bekannt, dass nach Hoppe-Seyler gelöstes Hämoglobin beim Durchgang durch die Niere in Methämoglobin umgewandelt und als solches im frischen Harn erscheint. Es gelang mir jedoch nie, im Harn meiner Versuchsthiere, auch wenn derselbe ganz frisch war, das Methämoglobinspectrum nachzuweisen. Es beruht dies wohl darauf, dass im Harn sich das Methämoglobin leicht wieder in Hämoglobin zurückverwandelt.



Fall bei Thieren, welche längere Zeit krank gewesen sind. Bei Vögeln war schon während des Lebens eine gewisse Steifigkeit in den Extremitäten auffallend.

Kommen wir nun zur näheren Betrachtung der Sectionsbefunde, wobei ich von Herrn Dr. Krysinski in liebenswürdigster Weise unterstützt wurde.

Das Herz wird auch in den sofort nach dem Tode zur Section gekommenen Fällen völlig stillstehend und durch Reize nicht erregbar angetroffen; es ist mit Blut gefüllt, welches bald geronnen, bald flüssig ist, rechterseits reichlicher als linkerseits. Makroskopisch nimmt man an demselben Folgendes wahr. Herzmuskel blass. Endocardium stark getrübt. Valv. bicuspidalis an ihrem freien Rande in allen Fällen mit röthlicher Sulze infiltrirt; in einem Falle zahlreiche linsengrosse Hämorrhagien in der Substanz der Klappe (Vers. III). Kranzgefässe zum Theil mit geronnenem, zum Theil mit flüssigem Blute gefüllt. Die grossen Gefässe gelblich tingirt. Mikroskopisch untersucht, erscheint die Muskelsubstanz degenerirt. Die Querstreifung fehlt stellenweise; an deren Statt sind Längsstreifen vorhanden, bestehend aus an einander gelagerten kleinen stark lichtbrechenden Körnchen. Dann aber giebt es sogar Stellen, an denen von Muskelsubstanz nichts mehr zu sehen ist; dieselbe ist in eine klumpige Masse verwandelt, in welcher massenhaft kleine stark lichtbrechende Körnchen sich befinden. Während der mikroskopischen Untersuchung der Musculatur eines frischen, sogleich nach dem Tode zur Section gekommenen Herzens (Vers. I) konnte die Gerinnung des verflüssigten Sarcolemminhaltes gut beobachtet werden.

Die Lunge ist eher blutarm als blutreich zu bezeichnen, meist ecchymosirt, ihr Gewebe lufthaltig. Die Lungenränder emphysematös. Venen mit meist flüssigem Blute gefüllt; Arterien leer. Bronchien enthalten gelbröthlich gefärbten Schaum. Mikroskopisch zeigen die Lungen das Bild einer Bronchopneumonie. Die Bronchien, deren Epithel noch erhalten ist, mit einer feingranulirten Masse ausgefüllt; die Alveolarsepta stark verdickt und durch das unregelmässig aufgelagerte Epithel verbreitert. Auch in den Lumen der Alveolen sind mehr weniger veränderte Epithelien aufzufinden. In einzelnen Fällen sind die Alveolen mit gut erhaltenem Blute angefüllt.

Die Milz erweist sich makroskopisch diffus dunkelroth gefärbt; Zeichnung undeutlich; in den Gefässen bald geronnenes, bald flüssiges Blut. In einem Falle zeigte die Milz unter dem Mikroskop neben einer bedeutenden Ectasie ihrer Gefässe in denselben nussbraune Gerinnsel, welche nicht das ganze Gefäss ausfüllten, sondern in Stücke gebrochen zu sein scheinen. In einem anderen Falle waren die Veränderungen weit tiefer; die ganze der Kapsel anliegende Parenchymzone in der Breite von 210 μ stellte eine braune, homogene, geronnene Masse dar. Die Pulpa war stellenweise gänzlich geschwunden und durch ein feingranulirtes farbloses Gerinnsel ersetzt, in welchem nur hier und da einzelne Zellen liegen. Durch die ganze Milz ziehen sich nach allen Richtungen hin die oben beschriebenen Gerinnsel, welche auf den ersten Blick für zahlreiche und ganz unregelmässig angeordnete Trabekel gehalten werden könnten.

Die Niere vergrössert, auf dem Durchschnitt von gleich-

mässig dunkelrother Farbe; in den Gefässen theils geronnenes, theils flüssiges Blut; Grenze zwischen Subst. medullaris und corticalis undeutlich oder vollständig geschwunden; die letztere gestreift. In allen mikroskopisch untersuchten Fällen zeigen die Nieren einen ausgesprochenen Charakter der parenchymatösen, desquamativen Nephritis, welche in einigen Fällen mit einer Glomerulo-Nephritis combinirt ist. Die Trübung des Epithels der Harncanälchen ist in verschiedenen Fällen eine verschieden hochgradige. In der Mehrzahl der Fälle ist sie so stark, dass weder die Zellgrenzen noch die Zellkerne mehr unterscheidbar sind. Das in den Harncanälchen liegende Ephithel und die dieselben ausfüllende Masse ist granulirt; die in dieser Masse liegenden Kerne, wenngleich gut färbbar, nicht begrenzt. In einem Falle (Vers. V) waren die gewundenen Harncanälchen fast durchweg mit einer grobkörnigen, nussbraunen, stark lichtbrechenden Masse ausgefüllt, welche sich auch bei der schwächsten Vergrösserung von dem übrigen Parenchym deutlich abhob, indem eine gelbe Schlängelung in dem blassen Parenchym sichtbar war. Die Hauptveränderung jedoch in allen untersuchten Fällen besteht in der Einlagerung einer hyalinähnlichen, wohl aus Methämoglobin bestehenden nussbraunen Masse in die geraden Harncanälchen und in die aufsteigenden Aeste der Henle'schen Schleifen, ein Befund, welcher besonders deutlich ausgeprägt war im Vers. IV. Die Veränderungen in der Kapsel der Glomeruli sind viel weniger ausgesprochen und bestehen in der Ansammlung eines gerinnbaren Exsudates, welches der Kapselwand anhaftet. Das interstitielle Bindegewebe ist sehr spärlich, scheint fast geschwunden zu sein und die Harncanälchen vielleicht daher etwas von einander entfernt. Die Gefässe sind strotzend mit Blut gefüllt und die Blutkörperchen in denselben unverändert. Man hätte von vornherein erwarten können, dass die Cyclamin-Niere der Kalichloricum-Niere [1]) sehr ähnlich sein würde. Die genauere mikroskopische Untersuchung hat jedoch, wie Obiges zeigt, nicht unwesentliche Differenzen ergeben.

Die Blase stark contrahirt; in ihrer ganzen Dicke röthlich tingirt; leer oder mit roth gefärbtem Harn gefüllt; die Schleimhaut blass und stark getrübt.

Mikroskopisch zeigen die Muskelbündel der Blase im Ganzen eine normale Anordnung. Die einzelnen Fibrillen scheinen mehr oder weniger coagulirt, so dass sie sich nur schwer von einander unterscheiden lassen. Diese Veränderung scheint gegen das Collum hin bedeutend zuzunehmen. Während am Scheitel einzelne Fibrillen noch deutlich Kerne und Begrenzung zeigen, sind diese in tieferen Partien nicht mehr zu sehen. Die Gefässe mit Blut gefüllt. Die Schleimhaut ist stellenweise ganz abgehoben und zeigt eine starke Infiltration und Coagulation der Epithelien.

Der Magen contrahirt; die Schleimhaut stark gefaltet, röthlich imbibirt und mit missfarbigem Schleim reichlich bedeckt; auf der Höhe der Falten Hämorrhagien.

Der Darm zeigt in seinen einzelnen Abschnitten verschieden

---

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 77, p. 455 und Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 22, 1886 und Bd. 23, 1887.



hochgradige Veränderungen. Ueberall ist er contrahirt und röthlich imbibirt; die Wandung stark verdickt; die Schleimhaut gequollen, sammetartig. Während im Ileum und in dem oberen Abschnitt des Dickdarms zu der erwähnten Beschaffenheit noch eine spärliche Ecchymosirung hinzutritt, sind die Veränderungen im Duodenum, Jejunum und Rectum viel hochgradiger. Die Schleimhaut mit einer grauweissen schmierigen Masse belegt, mit oberflächlichen und tiefen Geschwüren besetzt; ferner finden sich diffuse Hämorrhagien, die meist auf der Höhe der Falten sitzend, bandartig in der Längsrichtung des Darmes angeordnet sind. Den Inhalt des Dünndarms bildet eine chocoladeähnliche schmierige Masse, welche gegen das Ileum hin gelbgrün gefärbt ist; im Rectum befindet sich meist fester Koth. Die Mesenterialgefässe stark gefüllt. Bei der mikroskopischen Untersuchung erweist sich die der Schleimhaut anhaftende Schmiere als eine coagulirte Masse, welche an einigen Stellen an die Stelle der Zotten und der Lieberkühn'schen Krypten getreten ist; an anderen Stellen sind die Zotten ziemlich frei. In der Muscularis dieser Theile sind die Veränderungen weniger ausgesprochen als bei der Blase. Die Submucosa zeigt eine deutliche Quellung und nussbraune Färbung.

Die vergrösserte, dunkelroth gefärbte und blutreiche Leber zeigt mikroskopisch im Wesentlichen das Bild einer acuten parenchymatösen Hepatitis. Die Leberzellen sind stark getrübt, zusammengedrängt; die Leberbalken weit aus einander stehend. Die Capillaren erscheinen unverändert; die portalen und die meisten Centralvenen sind mit geronnenem Blute ausgefüllt. Die Gallengänge zeigen im Wesentlichen keine Veränderung. — In einem der Fälle (Vers. IV) sieht man in den grösseren Zweigen der Pfortader in geronnenes Blut eingelagert nussbraune hyalinähnliche, verschieden lange, etwa 33 μ breite, stäbchenartige Gebilde, welche Bruchstücke eines grösseren Stabes zu sein scheinen und den in der Niere beschriebenen Gerinnseln sehr ähnlich sehen.

Die Gefässe des Körpers, und zwar die grossen arteriellen leer; die Innenhaut gelblich tingirt; die kleinen enthalten bisweilen geronnenes Blut. Mikroskopisch ist vom Endothel nichts zu sehen. In den mit einer ½ %igen Lapislösung ausgespritzten und auf die gewöhnliche Weise behandelten Gefässen sieht man, dass die Silberkörnchen recht weit in die Intima eingedrungen und selbst bis in die elastische Membran derselben abgelagert sind. In der Art. femoralis einer Katze, die theils mit wohlerhaltenem Blute, theils mit geronnener feingranulirter Masse gefüllt war, konnte man ebenfalls die oben beschriebenen nussbraunen, hyalinähnlichen Stäbe deutlich wahrnehmen.

Die Venen strotzend mit Blut gefüllt, welches in vielen Fällen zu festen Coagulis geronnen in toto aus dem Gefäss gezogen werden kann; in anderen Fällen findet sich neben derben Gerinnseln auch flüssiges Blut, welches sogleich ausserhalb des Gefässes gerinnt. Das aus den Coagulis ausgepresste Serum ist violettroth gefärbt.

Die mikroskopische Untersuchung des Blutes zeigt, je nachdem in wie kurzer Zeit der Tod erfolgt ist, bald eine grössere, bald eine geringere Zerstörung der Blutkörperchen. Die rothen Blutkörperchen sind entweder gequollen, blassgrün gefärbt, oder sie stellen

kaum wahrnehmbare farblose Scheiben dar; diesen Zuständen entsprechend findet sich auch das Serum mehr weniger gelb gefärbt. Falls die rothen Blutkörperchen nur gequollen sind, machen sie den Eindruck von Kugeln. Dies konnte ich am Säugethierblut sehr oft wahrnehmen. An Froschblut konnte ich dieses Stadium der Veränderung auch wahrnehmen; jedoch dauert es hier immer nur kurze Zeit. Die farblosen Blutkörperchen sind theils stark granulirt mit deutlich sichtbarem Kern, theils in die einzelnen Elemente aufgelöst.

Die Musculatur des Rumpfes und der Extremitäten in vielen Fällen blassröthlich, getrübt; in anderen Fällen ganz normal. Bei der Untersuchung eines noch zu besprechenden Falles (Vers. VII) waren die Veränderungen sehr ausgeprägt. Man sieht dann bei mikroskopischer Untersuchung vollständig geschwundene Querstreifung der Muskelsubstanz; daneben auch solche Partien, wo dieselbe kaum angedeutet erscheint oder auch anscheinend ganz normal ist. Jedoch ist die Veränderung in der feineren Structur der Muskelsubstanz des Rumpfes und der Extremitäten stets geringer als die des Herzens.

Der makro- und mikroskopische Befund in den Organen und Geweben der nach intravenöser Cyclaminapplication verstorbenen Thiere ergiebt demnach, dass ausser einer hochgradigen Entzündung der beschriebenen Organe überall Veränderungen anzutreffen sind, welche auf Blutzersetzung, d. h. Trennung des Hämoglobins von den grösstentheils zerfallenen rothen Blutkörperchen und auf Gerinnung des Blutes und des Myosins der quergestreiften wie der glatten Musculatur intra vitam zu beziehen sind.

Was die ausgebreiteten Entzündungen betrifft, so werden dieselben in diesen Fällen wohl kaum Todesursache gewesen sein, zumal bei den oben angeführten Erscheinungen; es muss dieselbe vielmehr in den drei Momenten: der Blutzersetzung, der Blut- und Muskelgerinnung zu suchen sein.

Die ausnahmslos beobachteten Veränderungen des Blutes machten es wünschenswerth, darüber besondere Versuche anzustellen, welche besprochen werden sollen, sobald wir die Versuche mit Application in den Darmcanal und unter die Haut erledigt haben werden.

Es bedarf wohl kaum der besonderen Erwähnung, dass sowohl die Symptome in vita als der Befund nach dem Tode die Vergiftung durch Quillajasäure, Sapotoxin und Senegin einerseits und die durch Cyclamin andererseits scharf unterscheiden.

III. Wirkung des Cyclamins bei Application in den Intestinaltractus.

1. Versuche mit stomachaler Application.

Versuch VI.

Ein Hund von 8500 g erhält durch die Schlundsonde 0,04 g Cyclamin in den Magen. Es erfolgt darauf kein Erbrechen, der Hund bleibt munter, frisst gut. Auch Durchfall tritt nicht ein.

Am andern Tage wird dem Hunde auf dieselbe Weise 0,06 g

Cyclamin beigebracht. Nach 5 Minuten einmaliges Erbrechen. Darnach ist der Hund munter, bellt; frisst von den vorgelegten Speisen. Kein Erbrechen mehr. Durchfall nicht vorhanden.

Einige Tage darauf erhält derselbe Hund vermittelst der Magensonde 5 Mal im Laufe des Tages je 0,02 g Cyclamin. Erbrechen erfolgt nicht. Bei der letzten Verabreichung geräth ein Theil der Cyclaminlösung in die Luftwege. Bald darauf heftige Hustenanfälle. Grosse Prostration. In den folgenden Tagen heftige Hustenanfälle mit Expectoration von röthlich gefärbten zähschleimigen Sputa. In 8 Tagen ist jedoch der Hund wieder vollständig gesund.

Es wird ihm nun 5 Mal des Tages je 0,04 g Cyclamin in den Magen applicirt. Nach der 4. und 5. Gabe erfolgt Erbrechen.

Am folgenden Morgen der Hund ganz munter. Wiederholung des Versuches vom vorhergehenden Tage mit demselben Erfolg. Dabei frisst das Thier sofort nach dem Erbrechen. Der Harn normal. Durchfälle nicht vorhanden.

Die am nächstfolgenden Tage vorgenommene 9malige Verabreichung von 0,02 g Cyclamin jede halbe Stunde ist von keinen Erscheinungen begleitet und das Thier nach derselben vollständig gesund.

Auch die Dosis von 0,03 g Cyclamin 8 Mal im Laufe des Tages gegeben, ruft absolut keine Veränderung in dem Befinden des Hundes hervor.

In den nun darauffolgenden Tagen wird dem Hunde in gesteigerter Dosis 0,2 g, 0,4 g und 0,8 g Cyclamin auf einmal in den Magen gebracht. Jedes Mal trat einige Minuten nach der Application mehrmaliges heftiges Erbrechen ein. Der Hund wurde darauf etwas ruhiger, jedoch nach einer halben Stunde frass er von den ihm vorgelegten Speisen und war ebenso munter wie zuvor. Alteration in der Harn- und Kothabsonderung trat nicht ein.

Versuch VII.

Taube von 130 g zeigte nach Gaben von je 0,01 g Cyclamin in Pillen, 10 Mal und 15 Mal des Tages gereicht, keine Vergiftungserscheinungen. Dieselbe Taube erhält einige Tage später um 9 Uhr 45 Min. 0,2 g Cyclamin in Lösung mit der Pipette durch die Mundhöhle in den Kropf. 11 Uhr: Sie sitzt ruhig; frisst nichts. Auf den Tisch gesetzt verliert sie leicht das Gleichgewicht und stützt sich mit dem Schwanze. 12 Uhr: Sie liegt auf dem Bauche und vermag nicht mehr aufrecht zu stehen. Auf den Rücken gelegt, bleibt sie auf demselben ruhig liegen; die Bemühungen, sich umzudrehen, sind fruchtlos. Mit dem Kopfe werden normale Bewegungen ausgeführt. Die Extremitäten an den Leib angezogen. Werden dieselben gestreckt, so gehen sie nur ganz allmählig in die Flexionsstellung zurück. Respiration mühsam und beschleunigt. 12 Uhr 10 Min.: Hochgradige Dyspnoë und Krämpfe. 12 Uhr 13 Min.: Tod.

Die sogleich nach dem Tode ausgeführte Section ergab Folgendes. Herz stillstehend, nicht erregbar; der linke Ventrikel contrahirt, nur wenig flüssiges Blut in demselben. Der rechte Ventrikel sowie der rechte Vorhof und die grossen Venen strotzend mit dickflüssigem Blute, welches ausserhalb der Blutgefässe sofort gerinnt, gefüllt. Endocard stark getrübt. Valv. bicuspidalis mit röthlicher Sulze

infiltrirt. An den Lungen keine Abweichung von der Norm. Oesophagus röthlich imbibirt, mit Ecchymosen besetzt. Der Kropf stark gefaltet, ecchymosirt; grauweiss verfärbt. Darm zeigt äusserlich röthliche Imbibitionsverfärbung und starke Füllung der Mesenterialgefässe. Den Inhalt bildet eine flüssige, zum Theil breiige gelbgrünliche Masse. Die Schleimhaut aufgelockert, verdickt, durchweg mit Ecchymosen besetzt; besonders stark sind dieselben im Duodenum und Jejunum und im Dickdarm, schwächer im Ileum. Leichenstarre schon während der Section stark ausgeprägt.

Versuch VIII.

Nachdem eine **Nebelkrähe** von 150 g, welcher mit der Pipette durch die Mundhöhle 0,1 g Cyclamin in Lösung beigebracht worden war, keine Vergiftungserscheinungen dargeboten hatte, wurde ihr am folgenden Morgen 9 Uhr 40 Min. 0,2 g Cyclamin auf die erwähnte Weise in den Kropf applicirt. 12 Uhr: Tod unter denselben Erscheinungen wie im Vers. VII.

Auch die sofort nach dem Tode ausgeführte Section ergab keine Abweichung von dem Befunde des Vers. VII.

Auf p. 108 wurde erwähnt, dass **Schweine** ungestraft Cyclamenknollen fressen können, sowie, dass auch **Kaninchen** relativ grosse Dosen des frisch ausgepressten Saftes gut vertragen.

Aus dem Vers. VI geht hervor, dass das Cyclamin in kleinen, selbst häufig wiederholten Dosen in den Magen von **Hunden** applicirt, keine nennenswerthen Störungen im Wohlbefinden des Hundes hervorruft. Der Hund frisst von den ihm vorgelegten Speisen; ist munter wie zuvor; in der Koth- und Harnabsonderung keine Abnormitäten. Grössere Gaben, 1 Mal gereicht, sind ebenso wirkungslos, während dieselben in halbstündigen Pausen, mehrmals applicirt, Erbrechen bewirken, ohne nachfolgende Verdauungsstörung. Grosse Dosen bewirken auch nach einmaliger Verabreichung Erbrechen, jedoch ist auch hierauf von einer üblen Nachwirkung nichts zu bemerken.

Gaben, welche bei Hunden sofortiges Erbrechen hervorrufen, sind bei **Vögeln** (Huhn, Taube, Dohle) vollständig wirkungslos. Werden dieselben aber noch gesteigert, so tritt, wie aus den Vers. VII und VIII ersichtlich ist, der Tod in einigen Stunden unter den für Hunde bereits besprochenen Vergiftungserscheinungen ein, nur fehlt das Erbrechen.

Hieraus folgt, dass das Cyclamin in kleinen Mengen vom Verdauungstractus ohne Schaden ertragen wird; das Mittel scheint dann wie ein Gewürz die Magendarmschleimhaut schwach zu reizen. Grosse Mengen werden entweder ausgebrochen, ohne den Organismus weiter zu schädigen; oder aber sie werden nicht ausgebrochen und führen dann in Folge des theilweisen Ueberganges des Cyclamins ins Blut die bekannten Vergiftungserscheinungen und den Tod herbei.

Das eben Gesagte bezieht sich jedoch nur auf Thiere mit intactem Verdauungstractus. Wie es sich verhält bei Thieren, welche lädirte Magendarmschleimhaut haben, darüber habe ich keine Erfahrung, muss aber vermuthen, dass verletzte Stellen der Magendarm-

schleimhaut einen directen Uebergang des Cyclamins ins Blut möglich machen können.

Jedenfalls ähnelt das Cyclamin in seiner Wirkung vom Magen aus dem Sapotoxin und Senegin.

2. Versuche mit Application in den Mastdarm.

Schroff hat einem Kaninchen 10,2 g Cyclamin durch den After in den Mastdarm injicirt und sah darnach Entleerung reichlicher Excremente erfolgen. Er tödtete das Thier 24 Stunden nach der Injection und fand die durch Cyclamin unmittelbar beeinflusste Partie des Mastdarms entzündet und ecchymosirt, während die weiter nach oben liegenden Theile mit festem Kothe gefüllt waren und normalen Befund zeigten.

Versuch IX.

Ich injicirte einem Hunde von 8500 g 0,2 g Cyclamin in den Mastdarm. Nach 2 Minuten entleerte derselbe die injicirte Menge nebst einer Quantität dicklichen Kothes. Nach einer halben Stunde wurde ihm dieselbe Quantität zum zweiten Male beigebracht: nach 10 Minuten entleerte der Hund abermals die in den Mastdarm eingespritzte Cyclaminlösung nebst einer beträchtlichen Menge Koth. Das Thier wurde weiter beobachtet; die später erfolgten Ausleerungen blieben jedoch durchaus normal und der Hund vollständig gesund.

Das Cyclamin besitzt also, wenn es in grösserer Menge in den Mastdarm applicirt wird, eine local reizende Wirkung, wodurch die unmittelbar gereizte Darmpartie ihres Inhalts sich entledigt. Gelangt es dagegen vom Magen aus in den Darm (Vers. VI), so findet dabei keine Alteration in der Kothausscheidung statt, vielleicht weil es dann schon durch die Fermente des Darmcanals zerlegt oder sonstwie unwirksam gemacht worden ist.

IV. Wirkung des Cyclamins bei subcutaner Application.

Versuch X.

Taube von 150 g. Injection mit der Pravaz'schen Spritze subcutan an der Brust an 3 Stellen von im Ganzen 0,06 g Cyclamin.

Am folgenden Tage die Injectionsstelle grünlich verfärbt, von einer rothen entzündeten Zone umgeben, bei Berührung schmerzhaft. Die Taube zeigt keine Vergiftungserscheinungen. Nach 5 Tagen an der Injectionsstelle Bildung von festen grünlichen Borken, die von Granulationsgewebe eingefasst sind.

Nach 14 Tagen lassen sich die Borken leicht entfernen und es hinterbleibt eine rothe rinnenartige Vertiefung.

Während dieser ganzen Zeit verhielt sich das Thier wie ein gesundes.

Wie dieser eine Versuch an der Taube, so verliefen auch andere an anderen Thierarten, deren Anführung ich wohl unterlassen kann.

Wird also Cyclamin in das Unterhautzellgewebe beliebiger Thiere gebracht, so bedingt es an der injicirten Stelle heftige Entzündungserscheinungen. Die injicirte Stelle ist äusserst schmerzhaft bei Berührung und die Umgebung derselben ist geröthet. Nach einigen Tagen tritt bei Thieren mit derber Oberhaut, wie bei Hunden, die Bildung von Abscessen auf, welche die Haut in grossem Umkreise unterminiren. Sind dieselben nicht zu ausgedehnt, so erfolgt nach regelrechter Behandlung derselben Heilung. Eine Cyclaminwirkung auf den Gesammtorganismus ist hierbei nicht zu constatiren. Bei Thieren mit zarter Oberhaut, wie bei den Vögeln, beobachtet man einige Tage nach der Injection an der Applicationsstelle die Bildung von missfarbigen derben Borken, die vom reichlichen Granulationsgewebe eingefasst sind. Dieselben lassen sich nach Ausheilung entfernen mit Hinterlassung einer dem Umfange der Borke entsprechenden Vertiefung im Gewebe. Auch bei diesen Thieren konnten dabei eine Aufnahme des Giftes ins Blut und daraus resultirende Allgemeinerscheinungen nicht wahrgenommen werden.

V. Wirkung des Cyclamins auf das Blut.

1. Wirkung auf defibrinirtes Blut.

Fügt man in ein Reagensglas zu etwa 5 ccm defibrinirtem Blut 0,02 g Cyclamin und lässt durch vorsichtiges Schütteln beide gut mit einander sich mischen, so tritt eine Veränderung des Blutes ein, indem das Hämoglobin die rothen Blutkörperchen verlässt, im Blutserum sich löst und die entfärbten Stromata sich zu Boden senken.

Solches Blut erscheint in auffallendem Lichte kohlschwarz, im durchfallenden Lichte — in dünner Schicht oder mit 0,75%iger Kochsalzlösung verdünnt — prachtvoll dunkelroth mit einem Stich ins Violette. Dasselbe besitzt eine syrupöse, dickflüssige Beschaffenheit, ist stark klebrig und geht schnell in Fäulniss über unter Pilzbildung auf seiner Oberfläche. Auf eine Glasplatte gegossen und eingetrocknet ist das Cyclaminblut durchscheinend, lackfarben, himbeerroth und lässt sich nach dem Eintrocknen schwer durch Schaben vom Glase entfernen; zugleich bleibt auf dem Glase eine weisse Masse zurück. Das normale oder das mit Quillajasäure versetzte Blut färbt sich bald dunkler und lässt sich leicht von der Glasplatte wieder entfernen, ohne irgend etwas zurückzulassen. Spectroskopisch untersucht, zeigt das Cyclaminblut die zwei für Oxyhämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen, welche nach Zusatz von reducirenden Substanzen zu einem breiten verschmelzen, welcher dem des reducirten Hämoglobins entspricht. Das Blut wird hiernach durch Cyclamin ebenso wie durch Gefrieren und Wiederaufthauenlassen oder durch Schütteln mit Aether oder durch Zusatz von Sapotoxin oder Senegin lackfarben gemacht.

Wie gross die zerstörende Kraft des Cyclamins auf die rothen Blutkörperchen ist, möge folgender Versuch mit Rinderblut zeigen.

Versuch XI.

Es wurde in je ein Reagensglas zu 18 ccm einer 0,75%igen Kochsalzlösung 1 ccm Blut und 1 ccm einer Cyclaminlösung von verschiedener Concentration zugesetzt, alles gut durchgemischt und ruhig stehen gelassen. Daneben wurde ein Glas mit 19 ccm der Kochsalzlösung und 1 ccm Blut ohne Cyclamin zur Controlle hingestellt.

Nr. des Glases.		Absolute Menge des Cyclamins in Grammen.	Verhältniss des Giftes zur Lösung.	Zeitdauer bis zur völligen Auflösung.
I	enthielt	0,0200	1 : 1000	sofort.
II	„	0,0100	1 : 2000	„
III	„	0,0050	1 : 4000	„
IV	„	0,0025	1 : 8000	„
V	„	0,0020	1 : 10000	„
VI	„	0,0010	1 : 20000	nach einigen
VII	„	0,0005	1 : 40000	Minuten.
VIII	„	0,00025	1 : 80000	nach 15 Min.
IX	„	0,00020	1 : 100000	nach 30 Min.
X	„	0,00010	1 : 200000	überhaupt keine
XI	„	0,00007	1 : 285714	völlige Lösung.

Im Glase X hatten sich nach 12stündigem Stehen die noch gefärbten Blutkörperchen zu Boden gesenkt und das darüber befindliche Serum war nicht wie im Controllglase gelb, sondern stark roth gefärbt. Es hatte also eine Auflösung stattgefunden, aber nur eine partielle. Bei noch weiterer Verdünnung nimmt die Färbung des Serums immer mehr ab, und bei 0,00007 g Cyclamin zu 20,0 Blutkochsalzlösung ist eine nur eben noch wahrnehmbare Färbung des Serums zu constatiren.

Demnach tritt eine vollständige Auslaugung der Blutkörperchen durch Cyclamin ein bei einer Verdünnung von 1 : 100000, während dieselbe zwar unvollständig bleibt, aber doch noch nachweisbar ist, indem wenigstens ein Theil des Hämoglobins frei wird, bei einer Verdünnung von 1 : 285714.

Nach 12stündigem Stehen hat sich in den Gläsern I—IX ein hellgefärbter Bodensatz gebildet, aus entfärbten Stromata bestehend. Die Menge der abgesetzten Stromata war in den ersten neun Proben schliesslich eine gleich grosse. Dies ist, wie wir bei der Wirkung auf undefibrinirtes Blut noch näher erörtern werden, principiell wichtig.

Ebenso auflösend auf die rothen Blutkörperchen wie Cyclamin wirkt die obengenannte Quillajasäure, nur etwas schwächer. Wird im obigen Versuch anstatt Cyclamin Quillajasäure als Natronsalz zur Blutkochsalzlösung zugesetzt, so ist im I. Glase die Auflösung wenn nicht sofort vollständig, so doch nach einigen Minuten. Im II. Glase ist die Blutprobe erst nach einer halben Stunde vollständig klar gelöst. Pachorukow[1]) fand bei derselben Concentration eine völlige Auflösung sogar erst nach 49 Minuten. Zur Erklärung dieser Differenz der Angaben merke man sich, dass die Temperatur des Zimmers auf die Schnellig-

[1]) cf. p. 15 dieses Buches.

keit der Auflösung von Einfluss ist. Im III. und IV. Glase ist anfangs von einer Auflösung nichts wahrzunehmen, indessen wird sie nach mehreren Stunden doch noch vollständig. In den übrigen Gläsern setzen sich die Blutkörperchen, wie im Controllglase, zu Boden, ohne vollständig gelöst zu werden; das darüber befindliche Serum ist aber noch bei 0,0002 g Quillajasäure zu 20,0 Blutkochsalzlösung gefärbt. Die durch die Quillajasäure bewirkte Trennung des Farbstoffs von den rothen Blutkörperchen geht demnach in Uebereinstimmung mit der Angabe Kobert's[1]) noch bei einer Verdünnung von 1 : 100000 vor sich.

Aether löst die angegebene Blutmischung vollkommen erst auf Zusatz von 2 ccm zu 20 oder 1,5 g zu 20, d. h. bei einer 7500 Mal stärkeren Concentration als Cyclamin mit klarer hellrother Farbe, während der Zusatz geringerer Mengen eine hellrothe, undurchsichtige, einen dunklen Bodensatz bildende Flüssigkeit liefert.

Auffallend ist, dass die eben erwähnten Substanzen bei ihrer Einwirkung aufs Blut die Farbe des Blutfarbstoffs verschieden nüanciren: durch Cyclamin wird die Farbe dunkelrothviolett; durch die Quillajasäure orange; durch Aether hellroth.

Wie bereits angedeutet, lassen sich bei mikroskopischer Untersuchung des Blutes der an Cyclaminvergiftung verstorbenen Thiere verschiedene Grade der Zerstörung der rothen Blutkörperchen constatiren. Um den Vorgang der Zerstörung in allen seinen Stadien beobachten zu können, verfuhr ich nach folgender, auch von Pachorukow und Atlass benutzten, aber von mir zuerst angewandten Methode.

Von einem lebenden Frosche wurde etwas Blut direct in einer 0,75%igen Kochsalzlösung aufgefangen und ein Tropfen hiervon auf den Objectträger gebracht, welcher durch einen schmalen Streifen Filtrirpapier der Quere nach in zwei Hälften getheilt war, so dass der Blutstropfen dem Streifen dicht anlag. Wurde nun das Deckgläschen so aufgelegt, dass der Streifen auch dieses in zwei Hälften theilte, und darauf dasselbe mit Wachs an den Objectträger befestigt, so hatte man jetzt im Gesichtsfelde den Papierstreifen und auf der einen Seite desselben die unveränderten Blutkörperchen. Liess man jetzt von der anderen Seite unter das Deckgläschen einen Tropfen einer Cyclaminlösung zufliessen, so mischte sie sich mit Blut nur ganz allmählig, da sie ja durch den Papierstreifen von demselben getrennt war, und es liess sich auf diese Weise bequem die Veränderung der rothen und weissen Blutkörperchen beobachten.

Der erste Grad der dabei wahrgenommenen Veränderung der rothen Blutkörperchen besteht in der Quellung zur Kugelform. Darauf nehmen sie die Gestalt einer kreisrunden Scheibe an, werden farblos, oft so, dass die schärfer hervorgetretenen Kerne von einem kaum sichtbaren Hofe umgeben erscheinen. Die Kerne verlassen ihre centrale Stellung und bewegen sich gegen die Peripherie des farblosen Stromas oder verlassen dasselbe auch vollständig.

Die farblosen Blutkörperchen sind anfangs stark granulirt; darauf wird der Kern deutlich sichtbar und schliesslich zerfällt das

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23. 1887. p. 259.



Körperchen moleculär. Nach längerer Einwirkung des Cyclamins sieht man im gelbgrünen Felde eine Menge Kerne und Körnchenhaufen; und bei genauerem Durchforschen des Gesichtsfeldes die als kaum wahrnehmbare Ringe erscheinenden Stromata der rothen Blutkörperchen.

Was die Darstellung der Teichmann'schen Krystalle aus mit Cyclamin versetztem Blute betrifft, so erhielt ich in fast allen Fällen, wenn sie sowohl in der Wärme als auch in der Kälte dargestellt wurden, mandel- oder wetzsteinförmige Gebilde, welche ausserordentliche Neigung zur Splitterung zeigten. Schöne grosse langgestreckte sechsseitige Tafeln erhielt ich bisweilen beim Erwärmen. Gut ausgebildete rhombische Tafeln waren selten zu beobachten; meist waren auch diese stark gesplittert oder zeigten eine Anordnung in Garben.

Hiernach bin ich geneigt, anzunehmen, dass das Cyclamin in irgend einer noch unbekannten Weise das Hämoglobin modificirt oder gar chemisch umändert.

2. Wirkung auf nicht defibrinirtes Blut.

Die Beschaffenheit des Blutes in den Leichen der an Cyclamin verstorbenen Thiere, welches theils bereits geronnen war, theils ausserhalb der Gefässe sofort gerann, erregte den Verdacht, es müsse das Cyclamin eine die Gerinnung befördernde Eigenschaft besitzen.

Versuch XII.

Ich stellte Gerinnungsversuche an, indem ich natives Blut von verschiedenen Thieren aus der Carotis durch ein knieförmig gebogenes Glasrohr in Glasgefässe bis zu einer vorher angebrachten Marke fliessen liess. Die meisten Gefässe enthielten je 1 ccm einer verschieden starken Cyclamin-, Coffeïn- oder Quillajasäurelösung, ein letztes endlich war leer. In jedes Gefäss wurden nun 5 resp. 10 ccm Blut gebracht.

Nr. der Versuchsreihe.	Angewandte Substanz.	Thierspecies.	Menge des angewandten Blutes.	Dauer bis zur vollständigen Gerinnung in Minuten.						
				Bei normalem Blute.	Bei Blut mit Zusatz nachfolgender Substanzmengen.					
					α 0,02 g	β 0,01 g	γ 5 mg	δ 2,5 mg	ε 1 mg	ζ 0,5 mg
1	Cyclamin	Schaf	10 ccm	13	16	8	4	4	—	—
2	Cyclamin	Schaf	10 „	18	24	9	4,5	4	2,5	2
3	Cyclamin	Pferd	5 „	45	120	93	22	17	13	10
4	Cyclamin	Hund	5 „	10	—	25	25	9	3	3
5	Coffeïn	Pferd	5 „	13	—	—	7	6	6	—
6	Quillajasäure	Pferd	5 „	7	—	7	7	7	—	—

Das Resultat dieser Gerinnungsversuche, welches in beistehender Tabelle zusammengestellt ist, berechtigt zu dem Schlusse, dass das Cyclamin, in geringer Quantität dem Blute zugesetzt, eine enorme, die Gerinnung befördernde Eigenschaft besitzt, während grössere Mengen die Gerinnung verzögern.

Während nach längerem Stehen in den Gefässen α, β, γ das Gerinnsel den Wänden des Glases dicht anlag, schied sich in den Gefässen δ, ε, ζ neben dem geschrumpften Blutkuchen noch reichlich dunkelroth gefärbtes Serum aus.

Die bei den Versuchsreihen 5 und 6 gewonnenen Resultate mit Coffeïn und Quillajasäure zeigen, dass Coffeïn, wie Cyclamin, auf das Blut gerinnungsbefördernd wirkt, Quillajasäure dagegen ohne Einfluss ist.

Aehnliche Versuche wie mit Blut, habe ich auch mit frisch dargestelltem Myosin aus Froschmuskeln ausgeführt und glaube aus denselben, obwohl sie nicht zahlreich sind, schliessen zu dürfen, dass kleine Dosen Cyclamin die Gerinnung des Myosins begünstigen, grosse sie verlangsamen, dass mithin eine bemerkenswerthe Uebereinstimmung in der Einwirkung des Cyclamins auf die Blut- und Myosingerinnung besteht.

Für das Coffeïn ist dieselbe Wirkung auf den Froschmuskel zuerst von Schmiedeberg[1]) angegeben, durch Klemptner's[2]) Untersuchungen bestätigt und von Kügler[3]) auch am Säugethiermuskel nachgewiesen worden. Von Cyclamin behauptet Schmiedeberg, dass dasselbe die Erregbarkeit des Muskels vernichte, ohne ihn starr zu machen. Ich komme auf diese Wirkung weiter unten noch zurück.

Die Quillajasäure dagegen hat also auf die Fibringerinnungsvorgänge im Blute keinen Einfluss. Dass sie bei Anwendung viel grösserer Mengen die sämmtlichen Eiweisskörper des Blutes coagulirt, wie Pachorukow fand[4]), soll damit keineswegs bestritten werden.

Dass das Cyclamin nicht in Folge Auflösung der rothen Blutkörperchen Gerinnungen macht, kann ausser durch den Nachweis der nicht zerstörten Stromata auch geführt werden an Gerinnungsflüssigkeiten, welche von vornherein überhaupt keine Blutkörperchen enthalten. Der folgende Versuch soll dies zeigen.

Versuch XIII.

Es wurden je 2,5 ccm in der Kälte filtrirten Pferdeblutplasmas theils rein, theils mit Cyclamin versetzt zur Beobachtung hingestellt und ergaben Folgendes. In der Kälte filtrirtes Pferdeblutplasma ergab

a) für sich allein vollkommene Gerinnung in 60 Min.,
b) versetzt mit 0,1 mg Cyclamin vollkommene Gerinnung in 50 Min.,
c) versetzt mit 1,0 mg Cyclamin vollkommene Gerinnung in 70 Min.

Man ersieht aus diesem Versuche, dass das Cyclamin auch bei vollständiger Abwesenheit rother Blutkörperchen in Flüssigkeiten, in welchen die Fibringeneratoren und das Fibrinferment vorhanden sind, in geringen Mengen zuge-

---

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 2. 1874. p. 68.
[2]) Ueber die Wirkung des destillirten Wassers und des Coffeïns auf die Muskeln. Inaug.-Dissert. Dorpat 1883.
[3]) Ueber die Starre des Säugethiermuskels. Inaug.-Dissert. Dorpat 1883.
[4]) Siehe darüber oben p. 16.

setzt die Gerinnung beschleunigt, in grösseren dieselbe verzögert.

Dass das Cyclamin hierbei nicht als Ferment auftritt, lässt sich auf folgende Weise nachweisen.

Versuch XIV.

Es wurde eine Lösung des Schmidt'schen Salzplasmas [1]), welches nur bei Zufügung von Fibrinferment gerinnt, mit einer Cyclaminlösung zusammengebracht. Auch nach mehrtägigem Stehen trat in dieser Mischung keine Gerinnung ein, natürlich auch nicht in einer Controllportion ohne Cyclamin. Fügte ich aber beiden Gläsern 0,0025 g Fibrinferment hinzu, so ergab sich Folgendes.

a) 0,5 ccm der Salzplasmalösung (1 Salzplasma zu 7 Aq. destill.) + 4 ccm Aq. destill. + 0,0025 Fibrinferment zeigten vollkommene Gerinnung nach 30 Min.

b) 0,5 ccm der Salzplasmalösung (1 Salzplasma zu 7 Aq. destill.) + (4 ccm Aq. destill. + 0,5 mg Cyclamin) + 0,0025 Fibrinferment zeigten vollkommene Gerinnung nach 15 Min.

Aus allem Obigen ergiebt sich: Das Cyclamin kann nicht die Rolle des Fibrinfermentes vertreten, ist also selbst kein Ferment. Aber es begünstigt schon in sehr kleinen Dosen (1:2000) die Gerinnung von Flüssigkeiten, welche die beiden Fibringeneratoren enthalten.

Diese Begünstigung kommt nicht dadurch zu Stande, dass es irgend welche sichtbare Formelemente zerstört (z. B. rothe Blutkörperchen) und dadurch den Wooldridge'schen Körper [2]) frei macht, sondern es wirkt an sich wie dieser. Dass die rothen Blutkörperchen nicht zerstört, sondern nur ausgelaugt werden, habe ich oben p. 124 ausdrücklich hervorgehoben.

VI. Wirkung des Cyclamins auf die Gefässe.

Die Wirkung des Cyclamins auf die Gefässe prüfte ich nach der von Kobert [3]) und seinem Schüler Thomson benutzten Durchströmungsmethode sowohl an Fröschen, als auch an überlebenden Theilen des Warmblüters. Ich unterlasse es daher, die von mir zu den Durchströmungsversuchen angewandten Apparate zu beschreiben, sowie die Art der Vorbereitung der Thiere zu denselben besonders anzugeben, da alles dieses in den genannten Arbeiten, sowie auch bei A. Sohrt [4])

---

[1]) Siehe darüber bei Klemptner. p. 16.

[2]) Du Bois-Reymond's Arch. 1886. p. 397. Ferner: Beiträge zur Physiologie, Festschrift für Carl Ludwig. 1887. p. 221. In der ersten Mittheilung bezeichnet Wooldridge seinen Körper als ein Gemisch oder vielleicht eine Verbindung von Eiweiss und Lecithin; in der zweiten Mittheilung redet er von zwei Körpern, A- und B-Fibrinogen, auf denen die Gerinnung des Blutes beruhen soll. Die Schmidt'schen Ansichten über Blutgerinnung seien ganz unrichtig. Fr. Krüger (Zeitschr. f. Biol. Bd. 24. 1887. p. 189) hat jedoch die Unhaltbarkeit dieser Wooldridge'schen Behauptung dargethan.

[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 22. 1886. p. 77.

[4]) Inaug.-Dissert. Dorpat 1886. Pharmakotherapeutische Studien über das Hyoscin. Ferner: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 22. p. 396.

einer ausführlichen Besprechung unterzogen worden ist und mein Verfahren dabei mit dem ihrigen in allen Punkten genau übereinstimmt.

Ich gebe daher im Folgenden kurz die bei den Durchströmungsversuchen erhaltenen Resultate.

1. Durchströmungsversuche an Fröschen.

Als Normalflüssigkeit benutzte ich eine Mischung der von Ringer angegebenen Flüssigkeit mit einer 0,75%igen Kochsalzlösung in dem Verhältnisse von 25 : 100.

Die Mischung liess ich durch die Gefässe des Frosches so lange durchströmen, bis die Ausflussmenge constant blieb, und leitete dann die mit Cyclamin versetzte Ringer'sche Mischung durch.

Versuch XV.

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	7 ccm
2. „	7 „
3. „	7 „

Cyclamin 0,02 + 100 Normalflüssigkeit.

1. Minute	5 ccm
2. „	2 „
3. „	2 „
4. „	1 „

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	2 ccm
2. „	2 „
3. „	2 „
4. „	2 „
5. „	2 „

Versuch XVI.

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	24 ccm
2. „	24 „
3. „	24 „

Cyclamin 0,01 + 100 Normalflüssigkeit.

1. Minute	22 ccm
2. „	10 „
3. „	10 „
4. „	10 „

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	12 ccm
2. „	12 „
3. „	12 „
4. „	12 „

Versuch XVII.

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	8 ccm
2. „	8 „
3. „	8 „

Cyclamin 0,02 + 100 Normalflüssigkeit.

1. Minute	5 ccm
2. „	3 „
3. „	2 „

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	2 ccm
2. „	2 „
3. „	2 „
4. „	2,5 „

Versuch XVIII.

(Bei zerstörtem Rückenmarke.)

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	13 ccm
2. „	13 „
3. „	13 „

Cyclamin 0,02 + 100 Normalflüssigkeit.

1. Minute	2 ccm
2. „	2 „
3. „	2 „

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	2 ccm
2. „	2 „
3. „	2 „

Wie aus diesen Versuchen zu ersehen ist, trat sofort eine bedeutende Verminderung der Ausflussmenge ein. In nachstehender Tabelle ist dieselbe procentisch ausgerechnet.

Nr. des Versuches.	Pro-mille-Gehalt der Flüssigkeit an Cyclamin.	Dauer der Einwirkung in Minuten.	Erzielte grösste Veränderung der Ausflussgeschwindigkeit in %.	Durchgeströmte absolute Menge von Cyclamin in mg.
XV	0,2	3	—86	2,0
XVI	0,1	4	—58	5,2
XVII	0,2	3	—75	2,0
XVIII	0,2	3	—85	1,2

Durch erneutes Zuströmenlassen der Normalflüssigkeit gelang es so gut wie gar nicht, die durch Cyclamineinwirkung erzielte Ausflussmenge wieder zu vermehren, selbst nicht im Versuch XVIII, in welchem dem Frosch vor Beginn des Versuches das Rückenmark zerstört worden war.

Das Cyclamin verengert also die Gefässe des Frosches und zwar hochgradiger als alle pharmakologischen Agentien mit Ausnahme der Stoffe der Digitalingruppe, und es lässt sich diese Verengerung, ganz einerlei, ob das Rückenmark zerstört wird oder nicht, beim Wiederdurchleiten der Normalflüssigkeit nicht mehr beseitigen, so dass angenommen werden muss, dass die Ursache der bewirkten Verengerung nicht im Nerveneinfluss zu suchen ist, sondern in einer Veränderung der contractilen Substanz der Gefässwände oder in einer Nachgerinnung.

2. Durchströmungsversuche an überlebenden Theilen von Warmblütern.

Versuch XIX.

Rinderfuss, mit unverdünntem Blute desselben Thieres durchströmt.

Normales Blut.

1. Minute 8 ccm
2. „ 8 „
3. „ 8 „

Cyclamin 0,02 + 120 Blut.

1. Minute 8 ccm
2. „ 6 „
3. „ 6 „
4. „ 6 „

Normales Blut.

1. Minute 6 ccm
2. „ 6 „
3. Minute 6 ccm
4. „ 6 „

Versuch XX.

Rinderfuss, ebenso durchströmt.

Normales Blut.

1. Minute 8 ccm
2. „ 8 „
3. „ 8 „

Cyclamin 0,04 + 120 Blut.

1. Minute 7 ccm
2. „ 6 „
3. „ 5 „
4. „ 4 „
5. „ 4 „

Normales Blut.

1. Minute 4 ccm
2. " 5 "
3. " 5 "
4. " 4 "

Versuch XXI.

Rinderfuss, ebenso durchströmt.

Normales Blut.

1. Minute 22 ccm
2. Minute 22 ccm
3. " 22 "

Cyclamin 0,04 + 120 Blut.

1. Minute 18 ccm
2. " 10 "
3. " 10 "

Normales Blut.

1. Minute 10 ccm
2. " 10 "
3. " 10 "

Aus den Versuchen XIX, XX, XXI ist ersichtlich, dass das Cyclamin auch auf die Gefässe der Warmblüter verengernd oder verstopfend einwirkt, und dass durch die darauffolgende Durchströmung mit normalem Blute fast keine Wiedererweiterung erzielt werden kann.

Jedoch ist der durch Cyclamin auf die Gefässe des Warmblüters erzeugte Effect im Verhältniss zu demjenigen auf die Gefässe des Frosches ein geringerer, wie aus folgender Tabelle zu ersehen ist.

Nr. des Versuches.	Pro-mille-Gehalt der Flüssigkeit an Cyclamin.	Dauer der Einwirkung in Minuten.	Erzielte grösste Veränderung der Ausflussgeschwindigkeit in %.	Durchgeströmte absolute Menge von Cyclamin in mg.
XIX	0,16	4	—25	4,3
XX	0,33	5	—50	8,6
XXI	0,33	3	—45	8,6

3. Versuche mit Beobachtung der Schwimmhautgefässe des Frosches unter dem Mikroskop.

Versuch XXII.

Ein möglichst pigmentarmer Frosch [1]) wurde auf ein gefenstertes Brettchen in folgender Weise aufgebunden. Ein Hinterbein wurde durch eine eigens dazu hergerichtete Korkschiene an das Brettchen so befestigt, dass der Fuss auf das mit einer Korkeinfassung versehene Fenster zu liegen kam, während die Schiene das Bein am Knie und Hüftgelenk immobil machte. Mit feinen Nadeln wurde nun die nicht zu stark gespannte Schwimmhaut am Rande des Fensters befestigt und durch sorgfältige Irrigation mit Wasser die Schwimmhaut feucht erhalten.

Nachdem ich durch eine längere Zeit fortgesetzte Beobachtung mich überzeugt hatte, dass die Circulation überall vorhanden und gleich-

[1]) Es wurden immer nur Temporarien benutzt, da Esculenten in Dorpat nicht vorkommen.

mässig war, wurden 3—4 Tropfen einer 2%igen Cyclaminlösung in der Nähe der Schwimmhaut subcutan mit einer Pravaz'schen Spritze beigebracht. Schon einige Augenblicke darauf sah man die Capillaren und die grösseren Gefässe sich verengern und zugleich die Circulation in den grösseren Gefässen langsamer werden, ja in den Capillaren vollständig stocken. Die Blutkörperchen legten sich dachziegelartig an einander und füllten die Gefässe vollständig aus. Nach etwa 5 Minuten stockte die Circulation in sämmtlichen Gefässen; nur hier und da liess sich ein Blutkörperchen wahrnehmen, welches sich von einer grösseren Scholle losgelöst hatte und eine freigebliebene Capillare passirte, um dann wieder irgendwo stecken zu bleiben. Der Inhalt der Gefässe machte den Eindruck, als sei er geronnen. Eine Auswanderung der farblosen Blutkörperchen durch die Gefässwand war nicht zu constatiren.

Die von Zweifel[1]) gegen derartige Versuche erhobenen Bedenken halte ich für berechtigt, glaube sie aber umgangen zu haben. Man hätte diesen Versuch ja auch nach der Thoma-Zeller'schen Methode[2]) mit Aufträufelung einer Cyclaminlösung auf die mikroskopisch beobachtete Froschschleimhaut anstellen können, jedoch sah ich der starken local irritirenden Wirkung wegen davon absichtlich ab.

Wurde ein auf die eben beschriebene Weise präparirter und unter dem Mikroskop befindlicher Frosch mit dem Durchströmungsapparat in Verbindung gesetzt, so konnte nach anfänglicher Durchleitung der mit Methylenblau gefärbten Ringer'schen Mischung durch darauffolgendes Zuströmenlassen ebenso gefärbter mit Cyclamin versetzter Ringer'scher Mischung eine Verengerung und Verlegung der Schwimmhautgefässe noch deutlicher wahrgenommen werden.

Sowohl die Messung der Ausflussmenge bei Durchströmung von ganzen Fröschen oder Füssen von Rindern, als die directe Beobachtung der Schwimmhautgefässe des lebenden oder des durchströmten Frosches führt also zu dem Schlusse, dass Cyclamin die Gefässe ausserordentlich unwegsam macht und zwar nicht durch einen nervösen Reiz, sondern durch eine anatomische Veränderung.

VII. Wirkung des Cyclamins auf das Herz.

Versuch XXIII.

Ein Frosch erhält 1 Uhr 5 Min. 0,02 g Cyclamin subcutan am Rücken. Grosse Unruhe. 1 Uhr 10 Min.: Das Bauchathmen fehlt. 1 Uhr 20 Min.: Auf mechanische Reizung reagiert das Thier durch Forthüpfen; die Bewegungen sind jedoch träger als sonst. 1 Uhr 30 Min.: Das Thier sitzt ruhig mit nach vorn gebeugtem Rücken. Reflexbewegungen werden noch ausgeführt.

Der Frosch wird gefenstert. Das Herz steht in Diastole still. Reizt man jedoch dasselbe, so macht es einige rhythmische Contractionen, bleibt aber bald wieder in der Diastole stehen. Dabei be-

---

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 4. 1875. p. 393.
[2]) Virchow's Arch. Bd. 66.

merkt man, dass das Herz auffallend klein ist und in die Herzhöhle bei der Diastole nur ganz geringe Quantitäten Blut einströmen, die dann in der Systole nur mühsam ausgepresst werden. Bei wiederholter Reizung kehrt dasselbe Bild wieder, bis schliesslich der Herzmuskel auf Reizung sich gar nicht mehr contrahirt.

Versuch XXIV.

Ein kleiner Frosch erhält nach Freilegung des Herzens 10 Uhr 45 Min. 0,02 g Cyclamin subcutan im Rücken. 10 Uhr 48 Min.: Die rhythmischen Contractionen des Herzens werden sehr mühsam. Das Herz verkleinert sich augenscheinlich. Die Contraction der einzelnen Ventrikelabschnitte ungleichmässig. Der Frosch bewegt sich und macht schnappende Bewegungen. 10 Uhr 52 Min.: Das Bauchathmen fehlt. Das Herz stark verkleinert und füllt sich mit nur wenig Blut. Hierbei sind die Contractionen jedoch noch rhythmisch. Die Vorhöfe arbeiten stark und sind mit Blut prall gefüllt. 11 Uhr: Volumzunahme des Herzens während der Diastole kaum wahrzunehmen. Herz klein und blass. Die Diastole ist nur angedeutet durch eine vorübergehende Farbenänderung des Herzens. Bei der Systole nur stellenweise Contraction des Herzmuskels sichtbar. 11 Uhr 10 Min.: Herz steht in der Diastole still. Herzmuskel mechanisch nicht erregbar. Reflexerregbarkeit der Hinterextremitäten noch vorhanden.

Versuch XXV.

Ein Frosch erhält 0,005 g Cyclamin subcutan am Rücken. Das Thier anfangs sehr erregt, darauf ruhig mit nach vorn gebeugtem Rücken.

Am Abend des folgenden Tages werden die Abwehrbewegungen auf vorhandene Reize nur träge ausgeführt. Herzpulsation durch die Haut kaum sichtbar. Bauchathmen unregelmässig beschleunigt, zeitweise vollständig fehlend.

Nach 2 Tagen der Frosch ödematös; reagirt nur noch schwach. Auf den Rücken gelegt, gelingt es ihm nicht mehr, sich umzukehren. Herzpulsation am freigelegten Herzen kaum noch angedeutet. Spontane Bewegungen werden nicht ausgeführt.

Am 4. Tage der Zustand derselbe. Der Frosch wird getödtet.

Versuch XXVI.

Einem kleinen Frosch wird 10 Uhr 7 Min. ein Tropfen einer 2%igen Cyclaminlösung, also etwa 1 mg Gift, auf das freigelegte Herz geträufelt. 10 Uhr 8 Min.: Bedeutende Verkleinerung des Ventrikels. Puls 40, wie vorher. 10 Uhr 10 Min.: Ungleichmässige Contractionen der einzelnen Ventrikelabschnitte. Es tritt keine ergiebige Dilatation und Contraction des Ventrikels ein. In den Ventrikel gelangt immer nur wenig Blut. Der Frosch macht lebhafte Bewegungen mit dem ganzen Körper, wobei sich das Herz passiv vergrössert. Puls 38. 10 Uhr 11 Min.: Volumveränderung des stark verkleinerten Ventrikels während der Pulsphasen kaum wahrnehmbar. Es tritt nur eine geringe Menge Blut in den Ventrikel, Puls 36. Der Frosch bewegt sich noch heftig. Bauchathmen fehlt. 10 Uhr 15 Min.: Der Ventrikel

klein, geröthet; verändert sein Volumen nicht mehr und wird nur durch die Contraction der Vorhöfe noch mitbewegt, Puls 36. Die Vorhöfe mit Blut prall gefüllt. Reflexerregbarkeit erhalten. 10 Uhr 20 Min.: Status idem. Die mikroskopische Untersuchung des Herzmuskels ergiebt eine vollständige Destruction desselben.

Ich glaube, dass diese aus einer grösseren Anzahl ausgewählten vier Versuche bereits genügen, um die Beeinflussung des Herzens durch das Gift zu demonstriren. Wird einem Frosch das Herz freigelegt (Vers. XXVI) und nur ein Milligramm Cyclamin auf dasselbe geträufelt, so tritt nach kurzer Zeit eine auffallende Veränderung in der Ventrikelarbeit des Herzens ein. Bei nahezu gleichbleibender Anzahl der Contractionen in der Minute wird die Formveränderung in den einzelnen Ventrikelabschnitten eine ungleichmässige, indem einzelne Partien des Ventrikels sich mehr contrahiren, andere weniger. Zugleich wird der Ventrikel in toto kleiner und schwillt in der Diastole nicht mehr so an wie ein normaler. Sehr bald sieht man nur eine dünne Blutsäule in den Ventrikel einströmen, welche anfangs noch wieder entfernt wird, schliesslich aber im Ventrikel verbleibt. Reizt man jetzt das Herz oder bewegt sich das Thier heftig, so schwillt das Herz ein wenig an, macht einige mühsame Contractionen und steht dann wieder still. Dieses gelingt einige Male, dann aber reagirt das Herz auf nichts mehr. Die Vorhöfe contrahiren sich zu dieser Zeit noch lebhaft und bewegen den Ventrikel mit; sie sind stark ausgedehnt, und die Systole ist an ihnen nicht vollständig, nach mehr oder minder langer Zeit stellen auch sie ihre Arbeit ganz ein.

Wird ein solches Herz mikroskopisch untersucht, so ist von einer Querstreifung des Muskels nichts mehr zu sehen; im Gesichtsfelde befindet sich eine klumpige Masse durchsetzt von kleinen, stark lichtbrechenden Körnchen. Dieselben Veränderungen am Herzen können beobachtet werden, wenn man einem Frosch subcutan am Rücken 0,02 g Cyclamin injicirt.

Am besten jedoch lässt sich die durch Cyclamin hervorgerufene Veränderung des Herzmuskels studiren beim Durchleiten einer Cyclaminlösung durch das ausgeschnittene Froschherz am Williams'schen Apparat [1]).

Bei einem Frosche wird nach Freilegung des Herzens die Vena cava inf. dicht an der Leber abgebunden und das Gefäss zwischen der Ligatur und der Leber durchtrennt. Nun wird das Herzbändchen gelöst und das Herz nach allen Seiten hin von den ihm anhaftenden Faserzügen des Herzbeutels vorsichtig getrennt, so dass das Organ sammt den Vorhöfen nur noch an den grossen Gefässen hängt und eine über das Herz und die Vorhöfe gezogene Fadenschlinge alle vier grossen Gefässe oberhalb der Vorhöfe in sich aufnehmen kann. Jetzt wird der Bulbus aortae der Quere nach vorsichtig angeschnitten und eine gebogene Canüle durch den Schlitz in den Ventrikel geführt. Man hat jetzt nur noch die erwähnte Fadenschlinge auf den Rand

---

[1]) Williams, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 13. 1881. Rio Schiro Maki, Ueber den Einfluss des Camphers, Coffeïns und Alcohols aufs Herz. Inaug.-Dissert. Strassburg 1884.

des Bulbusschlitzes zu schieben und dieselbe fest zuzuziehen; auf diese Weise befinden sich jetzt in der Schlinge die grossen Gefässe, manchmal ein Stück von jeder Lunge und die im Ventrikel steckende Canüle. Oberhalb der zugezogenen Schlinge wird dann Alles durchschnitten und es befindet sich das Herz an der Canüle, welche nun dem Williams'schen Apparate angefügt wird.

Anfangs benutzte ich als Durchströmungsflüssigkeit ein Gemisch aus 1 Theil Blut zu 2 Theilen 0,75%iger Kochsalzlösung. Späterhin bereitete ich mir, da ja die Auflösung der rothen Blutkörperchen hätte störend wirken können, durch Centrifugiren der Blutkochsalzmischung ein Salzserum, welches die Froschherzen sehr gut vertragen. Ich durchströmte damit das Froschherz so lange, bis die Herzarbeit und der Rhythmus der Contractionen constant blieb und leitete dann die mit Cyclamin versetzte Durchströmungsflüssigkeit durch.

Versuch XXVII.

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Serums in Tropfen.
Normales Blut.		
1. Minute	36	—
2. „	—	56
3. „	36	—
4. „	—	56
Cyclamin 0,02 + 10 ccm Blut.		
5. Minute	36	—
6. „	—	0
7. „	36	—
8. „	—	0

Versuch XXVIII.

Serum.		
1. Minute	44	—
2. „	—	50
3. „	44	—
4. „	—	—
Cyclamin 0,002 + 10 ccm Serum.		
5. Minute	44	—
6. „	—	44
10. „	44	—
11. „	—	0

Versuch XXIX.

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Serums in Tropfen.
Serum.		
1. Minute	50	—
2. „	—	107
3. „	50	—
4. „	—	107
Cyclamin 0,0005 + 10 ccm Serum.		
5. Minute	50	—
6. „	—	73
7. Minute	50	—
8. „	—	73
25. „	46	—
26. „	—	58
30. „	45	—
31. „	—	42
35. „	45	—
36. „	—	22
40. „	35	—
41. „	—	3
45. „	35	—
46. „	—	0
50. „	35	—
51. „	—	0

Versuch XXX.

Serum.		
1. Minute	38	—
2. „	—	80
3. „	38	—
4. „	—	80
Cyclamin 0,0005 + 10 ccm Serum.		
5. Minute	38	—
6. „	—	80
7. „	36	—
8. „	—	60
15. „	33	—
16. „	—	10
20. „	30	—
21. „	—	1
25. „	30	—
26. „	—	0
30. „	30	—
31. „	—	0

Vers. XXX zeigt, dass selbst in einer Verdünnung von 1 : 20000 das Cyclamin auf den Herzmuskel binnen 15 Minuten so deletär einwirkt, dass das Pulsvolumen fast Null wird. Bei einer Concentration von 1 : 500 wird sogar, wie Vers. XXVII zeigt, schon nach einer Minute keine Arbeit vom Herzmuskel mehr geleistet; es wird auch nicht ein Tropfen Blut in das Gefäss getrieben, während das Herz doch anfangs 56 Tropfen in der Minute lieferte. Seine Bewegungen sind fast gleich Null; man sieht nur eine oberflächliche fibrilläre Contraction der einzelnen Muskelpartien. Der Ventrikel ist geschrumpft, klein; Reizung desselben ruft keine Veränderung hervor. Die Vorhöfe contrahiren sich jedoch noch eine Zeit lang fort, und in der Frequenz der Contractionen ist keine Veränderung eingetreten. Auch in den Vers. XXVIII—XXX trat Sinken des Pulsvolumens auf Null, d. h. Leistungsunfähigkeit des Herzmuskels ein, aber erst nach einer gewissen Zeit. Je concentrirter eben die Giftlösung, desto früher sinkt die Herzarbeit; bei einer Concentration von 1 : 500 sofort; bei 1 : 5000 nach 10 Minuten; bei 1 : 20000 nach 25—45 Minuten; ebenso werden bei gleich concentrirten Giftlösungen kleinere Froschherzen eher afficirt als grössere. Bei der allmäblig eintretenden Functionseinstellung des Herzmuskels ist auch eine, aber viel langsamer eintretende Abnahme der Pulsfrequenz zu bemerken, was wohl auf eine consecutive Störung des nervösen Apparates im Herzen zu beziehen sein wird.

Die mikroskopische Untersuchung sämmtlicher auf diese Weise durchströmter Froschherzen zeigte eine vollständige Zerstörung der feineren Structur des Herzmuskels.

Aus dem Obigen resultirt, dass das Cyclamin bei unmittelbarer Application auf den Muskel des Froschherzens resp. bei Durchströmung des Herzens mit vergiftetem Blute, denselben in einer gewissen Zeit leistungsfähig macht und zwar durch mikroskopisch sichtbare Coagulation des Myosins. Derselbe Effect wird erzielt beim Frosche bei subcutaner Application des Cyclamins, wenn auch erst in etwas längerer Zeit. Die Frequenz der Herzcontractionen [1]) nimmt erst bei hochgradig ausgeprägter anatomischer Veränderung des Herzmuskels ab; mithin dürfte die primäre Störung die Veränderung der Muskelzellen sein, der erst viel später auch eine Erkrankung der Ganglienzellen folgt.

VIII. Wirkung des Cyclamins auf die Körpermusculatur.

Die eben besprochenen schweren Veränderungen des Herzmuskels machten ein genaueres Studium des Verhaltens der übrigen Musculatur dringend wünschenswerth. Um die Wirkung des Cyclamins auf die Muskeln der Extremitäten zu studiren, injicirte ich Cyclaminlösungen sowohl unter die Haut als auch in die Substanz des Muskels selbst und prüfte dann die Erregbarkeit des Muskels an der Injectionsstelle.

Versuch XXXI.

Ein Frosch erhält 0,02 g Cyclamin subcutan am Rücken. 11 Uhr 15 Min.: Injection. Frosch sehr erregt. 11 Uhr 35 Min.: Das Thier

[1]) Ueber das Verhalten des Pulses warmblütiger Thiere siehe in Abschnitt IX.

verhält sich ruhig. Respiration unregelmässig, beschleunigt. 11 Uhr 45 Min.: Bauchathmung hat aufgehört. 12 Uhr: Auf tactile Reize führt das Thier nur träge Bewegungen aus. Pulsation des Herzens bei unverletztem Thorax kaum sichtbar. 12 Uhr 15 Min.: Die Muskeln reagiren bei 120 mm R.-A. 12 Uhr 30 Min.: Auf den Rücken gelegt vermag das Thier nicht, sich umzudrehen. Die Muskeln reagiren erst bei 80 mm R.-A. 1 Uhr: Frosch liegt wie todt da. Die Muskeln des Rumpfes reagiren selbst bei über einander geschobenen Rollen nicht mehr, die der Extremitäten nur sehr wenig.

Section. Herz steht in der Diastole still und ist von schwarzrother Farbe. Beim Einschneiden entleert sich zum Theil geronnenes, zum Theil flüssiges Blut. Vorhöfe und Venen strotzend mit Blut gefüllt; Arterien leer. Magen und Darm zeigen äusserlich eine röthliche Imbibitionsverfärbung. Schleimhaut derselben ecchymosirt.

Versuch XXXII.

Ein Frosch erhält 4 Tropfen einer 2%igen Cyclaminlösung subcutan an der unteren Ansatzstelle des M. gastrocnemius. Der Muskel reagirt vor der Injection bei einem R.-A. von 150 mm.

11 Uhr 15 Min.: Injection. 11 Uhr 20 Min.: Reaction bei 130 mm R.-A. Bei mechanischer Reizung der Haut an der Injectionsstelle äussert das Thier Schmerzen durch reflectorische Bewegung mit dem ganzen Körper. 11 Uhr 35 Min.: Reaction bei 110 mm R.-A. 11 Uhr 50 Min.: Reaction bei 70 mm R.-A. 12 Uhr: Auch bei über einander geschobenen Rollen keine Contraction des Muskels in toto; nur die unmittelbar gereizte Stelle zeigt eine schwache fibrilläre Zuckung. Die Nerven und Muskeln des Rumpfes reagiren bei 140 mm R.-A.

Versuch XXXIII.

Einem Frosch werden 4 Tropfen einer 2%igen Cyclaminlösung in die Substanz des M. gastrocnemius injicirt. Sehr bald darauf der Muskel röthlich imbibirt. Die Erregbarkeit des Muskels an der Injectionsstelle auf 70 mm R.-A.; nach 5 Min. ist dieselbe vollständig geschwunden und der Muskel zeigt auch bei über einander geschobenen Rollen keine Contraction mehr.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Erregbarkeit des Muskels an der Injectionsstelle schnell abnimmt und zwar am schnellsten bei Application des Cyclamins in die Muskelsubstanz selbst. Der mikroskopische Befund solcher mit Cyclamin vergifteter Muskeln bietet eine verschieden hochgradige Zerstörung der Structur des Muskels dar. Meist ist von einer Querstreifung nichts zu sehen, und es bildet die Muskelsubstanz eine zusammenhängende helle, hie und da mit dunklen körnigen Partien versehene Masse. Dann sieht man auch einzelne Fibrillen wohl erhalten und daneben solche, welche die Querstreifung undeutlich erscheinen lassen und anstatt derselben unregelmässige dunkle Querlinien aus Körnchen bestehend aufweisen.

Entnimmt man einem lebenden unvergifteten Frosche ein Stückchen Muskel, bringt dasselbe auf den Objectträger und, nachdem man sich von seiner Integrität überzeugt hat, einen Tropfen einer 2%igen

Cyclaminlösung dazu, so kann man während einer kurzen Beobachtung alle Stadien der Degeneration des Muskels studiren. Anfangs wird die geradlinig verlaufende Querstreifung unregelmässig wellen- oder treppenförmig, darauf sieht man auf einem hellen Grunde eine Menge stark lichtbrechender Körnchen unregelmässig zerstreut oder in Längslinien gruppirt auftreten, bis schliesslich eine klumpige, gewundene, die Contouren der Fibrillen zeigende oder auch ganz formlose Masse entsteht, durchsetzt von einer Menge kleiner Körnchen.

Es ist also klar, dass das Cyclamin auf die Muskelsubstanz nicht nur des Herzens, sondern auch der Skeletmuskeln so einwirkt, dass das Myosin gerinnt.

Beweisend dafür ist auch das meist schnelle Eintreten der Todtenstarre bei allen mit Cyclamin vergifteten Thieren. So sind z. B. die Frösche, welche zu den Durchströmungsversuchen benutzt werden, nach dem Abbinden vom Froschbrettchen vollkommen starr.

IX. Wirkung des Cyclamins auf Blutdruck und Respiration.

Versuch XXXIV.

Bei einem Hunde von 7500 g wurde die rechte Carotis blossgelegt und eine Canüle in dieselbe eingeführt. Die letztere wurde mittelst einer mit Natriumbicarbonat gefüllten Bleiröhre mit einem Quecksilbermanometer verbunden, dessen Schwimmer die Höhe des Blutdruckes sowie die Pulse auf die rotirende Trommel eines Ludwig'schen Kymographions aufzeichnete. Zur Injection des Giftes war eine Canüle in eine Vene des rechten Fusses eingebunden.

Zeit.	Puls in der Minute.	Blutdruck.	Respiration in der Minute.	Bemerkungen.
11h 30″	70	70—90 [1]	18	
11h 35″	88	70—100	18	
11h 36″	—	—	—	Injection von 60 mg Cyclamin.
12h 00″	88	75—100	20	Entleerung eines dunkel-violettroth gefärbten klaren Harnes.
12h 20″	70	80—100	20	
1h 00″	60	85—100	16	
2h 00″	54	78—93	22	
4h 30″	54	78—88	32	
4h 45″	36	55—65	00	Der Puls am Herzen sehr arrhythmisch; meist 2 Schläge nach einander, darauf eine verschieden lange Pause. Pro Minute 88 Schläge. Plötzlich auftretende hochgradige Dyspnoë von etwa 2 Minuten langer Dauer; darauf Tod.

Wie man aus der Tabelle ersieht, nahm 5 Minuten nach der Injection von 60 mg Cyclamin die Pulsfrequenz erst zu, um etwa

[1]) Die hier gegebenen Zahlen wurden direct am Manometer abgelesen; sie müssen also zur Verwerthung des Versuches verdoppelt werden.



eine Stunde nach der Injection die normale Pulszahl wieder zu erreichen und dann bis zum Tode allmählich abzunehmen. Die in der Tabelle verzeichneten Pulszahlen sind am Manometer abgelesen. Etwa 2 Stunden vor dem Tode des Thieres trat aber der Fall ein, dass man beim Zählen des Pulses am Herzen ca. 88 Schläge erhielt, während zu derselben Zeit am Manometer nur 54 Schläge abgelesen wurden. Dieser Umstand lässt vermuthen, dass in Folge der Läsion des Herzmuskels die einzelnen Herzabschnitte ihre Fähigkeit der synchronischen Contraction eingebüsst haben, dass also ein Herzdikrotismus bestand. Ebenso wird auch die allmählige Abnahme der Pulsfrequenz in der beginnenden Leistungsunfähigkeit des Herzmuskels zu suchen sein. Die Form der Pulscurven anlangend ist zu merken, dass sie allmählig flacher werden.

Wie bereits oben dargelegt, tritt nach Cyclaminbeibringung eine Verschmälerung des Gesammtquerschnittes der Gefässe ein; in Folge dessen wäre eine Steigerung des Blutdruckes zu erwarten. Gleich nach Injection von Cyclamin steigt auch wirklich der Blutdruck in dem Masse, als die Gefässe sich verengern (und zwar im Ganzen um 25 mm Hg) und das Herz seine Functionsfähigkeit noch nicht verloren hat. Mit der beginnenden Insufficienz des Herzmuskels aber sinkt der Blutdruck allmählig wieder, bis er kurz vor dem Tode einen Stand erreicht, der weit unter dem Normalen liegt.

Von der Respiration kann man sagen, dass ihre Frequenz anfangs nur ganz unbedeutend gesteigert ist, während mit dem Eintritt der Insufficienz des Herzmuskels die Frequenz eine merkliche dyspnoïsche Steigerung erfährt; kurz vor dem Tode ist die Anzahl der Athemzüge nahezu doppelt so gross als normal.

Es bewirkt hiernach das Cyclamin beim Hunde eine geringe Verlangsamung des Pulses, eine anfängliche Blutdruckssteigerung mit darauffolgendem Sinken des Blutdruckes unter die Norm und eine Beschleunigung der Respiration.

X. Wirkung des Cyclamins auf die Haut.

Nach den Angaben von Saladin und Schroff zeigt der frische Saft der Cyclamenknolle, wenn er in die unverletzte Haut eingerieben wird, keine Wirkung. Nach C. Landerer[1]) dagegen wird die Haut beim Aufbinden von frischen Cyclamenscheiben erst roth, dann schmerzhaft und zuletzt kommt es zu einem Pustelausschlag. Man benutzt daher noch jetzt im Peloponnes das Mittel allgemein in dieser Form bei Rheumatismus und Arthritis.

Ich habe Cyclamin mit nur wenig Wasser angerührt mir auf die äussere Haut gebracht und mehrere Stunden lang auf dieselbe einwirken lassen, aber ohne irgend welchen Erfolg.

Anders ist es, wenn die Haut verletzt ist. Es ereignete sich einige Male, dass bei Injectionsversuchen in eine Fussvene bei Thieren die Cyclaminlösung mit dem von der Haut entblössten Subcutangewebe in Contact gerieth und durch die jedesmalige desinficirende Ausspülung

[1]) Buchner's Repert. Bd. 92. 1846. p. 252.

der Wunde nicht vollständig entfernt wurde. Dann bildete sich regelmässig nach einigen Tagen an dieser Stelle ein Abscess, welcher jedoch keine Neigung zeigte, sich weiter auszubreiten.

Hieraus folgt, dass das Cyclamin bei mehrstündiger Berührung die intacte äussere Haut des Menschen nicht beeinflusst, an verletzten Stellen derselben dagegen eiterige Entzündung hervorruft. Beim Aufbinden von Cyclamenscheiben werden durch die Reibung wohl minimale Hautverletzungen entstehen, von denen aus das Cyclamin dann eindringt und entzündungserregend wirkt.

XI. Wirkung des Cyclamins auf die Speichelsecretion.

Schroff's Angaben zu Folge ruft das Cyclamin bei innerlicher Anwendung constant eine Vermehrung der Speichelsecretion hervor, auch wenn dasselbe durch Einhüllung in eine Oblate nicht in directe Berührung mit den Geschmackswärzchen gekommen ist.

Ich habe an Thieren, welche ich auf verschiedene Weise mit Cyclamin behandelte, eine solche Wirkung des Cyclamins nicht beobachten können. Auch an mir und dem Diener des pharmakologischen Institutes, einem jungen Burschen, war nach Gebrauch von Cyclaminpillen eine vermehrte Speichelabsonderung nicht zu constatiren, obgleich im Laufe von 4 Stunden 0,24 g Cyclamin genommen worden war.

Höchst wahrscheinlich ist die von Schroff beobachtete Vermehrung der Speichelsecretion nach Cyclamin eine reflectorische, vom Magen aus erzeugte, da er dieselbe nach Gaben von 0,05 g, 0,1 g und 0,2 g, auf einmal gegeben, erzielte, welche Ekel und heftige Brechneigung erzeugten.

Meine Beobachtungen berechtigen mich zu dem Schlusse, dass dem Cyclamin keine specifische directe Wirkung auf die Speicheldrüsen zugeschrieben werden kann, während ich eine reflectorische von der Mundschleimhaut aus schon für kleine Dosen und eine eben solche von der Magenschleimhaut aus für grosse Dosen nicht in Abrede stellen will.

XII. Wirkung des Cyclamins auf das Nervensystem.

Weder Pelikan noch Schroff haben bei ihren Versuchen mit Cyclamin eine Wirkung desselben auf das Nervensystem beobachtet; doch nimmt Letzterer eine solche Wirkung an, wenn das Cyclamin direct in das Blut applicirt wird.

Aus meinen in den früheren Abschnitten angeführten Versuchen geht hervor, dass das Cyclamin weder auf das centrale noch auf das peripherische Nervensystem eine primäre Wirkung ausübt, und dass die zuweilen vor dem Tode beobachteten Convulsionen mit Erstickung und die Bewegungsschwäche mit der deletären Einwirkung des Cyclamins auf die Muskelsubstanz in Zusammenhang zu bringen sind. In dieser Beziehung unterscheidet sich das Cyclamin also sehr von Sapotoxin, Senegin und der Quillajasäure, welche ausgesprochene Nervengifte sind.

C. Toxikologischer Theil.

Ich habe im Vorstehenden die Giftwirkungen des Cyclamins so vollständig abgehandelt, dass ein besonderer toxikologischer Theil eigentlich überflüssig ist. Ich will nur im Interesse derjenigen Leser, welche lediglich für praktische Toxikologie Interesse haben, das Wichtigste hier nochmals zusammenfassen.

Das Cyclamin ist ein heftig wirkendes Gift, welches, in genügender Quantität in die Blutbahn gelangt, unbedingt den Tod wohl aller höheren Thiere durch Erstickung in Folge von Herzlähmung zur Folge hat.

1 mg pro kg in die Vene eines Hundes injicirt, ruft noch keine Vergiftungserscheinungen hervor.

Nach 1,5 mg pro kg tritt nur eine vorübergehende Hämoglobinurie ein, ohne dass die übrigen Vergiftungssymptome zu Tage treten. Die Thiere erholen sich nach dieser Dosis vollständig.

Erst 2,3 mg pro kg bewirken vom Blute aus das Auftreten sämmtlicher Vergiftungssymptome. Die Thiere erholen sich nach dieser Gabe nicht mehr, sondern es erfolgt darnach unbedingt der Tod im Laufe von 4—6 Tagen.

Gesteigerte Gaben führen den Tod in diesen entsprechender kürzerer Zeit herbei, so dass nach 0,02 g Cyclamin pro kg der Exitus letalis noch während der Injection oder gleich nach der vollendeten Application der ganzen Menge eintritt. Die hierbei auftretenden Vergiftungserscheinungen sind bereits im pharmakologischen Theil der Arbeit besprochen worden.

Grosse Dosen in den Magen gebracht, scheinen bei Menschen und Thieren, die leicht erbrechen, nicht zur Wirkung zu gelangen, da sie grösstentheils ausgebrochen werden und der etwa zurückgebliebene Theil zu gering ist, um bei intacter Schleimhaut nennenswerthe Störungen hervorzurufen. Wird aber das gereichte Cyclamin nicht ausgebrochen (wie bei Huhn, Taube, Dohle) und ist dasselbe in genügender Quantität vorhanden, so tritt auch bei unverletzter Magendarmschleimhaut ein Uebergang des Cyclamins ins Blut ein, und das Thier stirbt unter allen Zeichen der Cyclaminvergiftung. Ist die Magendarmschleimhaut durch geschwürige Processe u. dergl. verletzt, so ist es nicht von der Hand zu weisen, dass an diesen Stellen dem Eindringen des Cyclamins schon bei kleinen Dosen Thür und Thor geöffnet sein kann und dann verhältnissmässig geringe Mengen (2—3 mg pro kg) genügend sind, den Tod des Thieres herbeizuführen.

Soviel ich mich in der Litteratur umgesehen und dieselbe mir zu Gebote stand, ist kein Fall einer Vergiftung von Menschen mit Cyclamenpräparaten oder Cyclamin bis jetzt genauer verzeichnet; nur ganz im Allgemeinen sagt Boerhaave, die Knolle mache heftigen Brechdurchfall und müsse daher zu den scharfen Giften gerechnet werden, und Buillard[1]) giebt an, dass in Frankreich bei Landleuten,

[1]) Plantes vénéneuses. CV.

welche sich ihrer als Hausmittel bedienten, oft kalte Schweisse, Schwindel, Convulsionen, starker blutiger Durchfall, Erbrechen, ja selbst der Tod vorgekommen sei.

D. Therapeutischer Theil.

Die Cyclamenknolle ist seit den ältesten Zeiten als Arzneimittel und Gift angewandt worden.

Schon in der orphischen Argonautenfahrt [1]) wird der Κυκλαμίς [2]) Erwähnung gethan und von derselben erzählt, dass sie der damaligen Herrscherfamilie in Kolchis als Zaubermittel diente, indem dieselbe die Kraft besass, jedes schwangere Weib, welches sie überschritt, um die Frucht ihres Leibes zu bringen, dem Getränke beigemischt Liebe zu erzeugen und das Gift der Schlangen und Giftkräuter unschädlich zu machen. Nach Sprengel [3]) handelt es sich hier übrigens nicht um Cyclamen europaeum L., sondern um Cyclamen hederaefolium Ait.

Bei Hippokrates findet dieselbe Species der Erdscheibe Anwendung bei der Lungenschwindsucht [4]), bei Suppressio mensium und bei allen möglichen Uteruskrankheiten [5]). Die Verordnungsweise war eine verschiedene, bald als Weinmaceration innerlich gereicht oder als Waschung, bald in Form von Fomenten.

Bei Theophrastos von Eresos [6]), einem Schüler des Aristoteles, findet sich das Cyclamen als Abortivum und als den Kopf reinigendes Mittel verzeichnet.

Nach Dioscorides [7]) und Plinius [8]) treibt das Cyclamen, mit Honigwasser genossen, Schleim und Wasser; getrunken oder aufgelegt befördert es die Menses; wenn ein schwangeres Weib über die Wurzel schreitet, erfolgt Abort; angebunden (an die Vaginalportio) beschleunigt das Cyclamen die Geburt; aufgelegt ist es gut gegen Schlangenbiss; ebenso auch bei der Gelbsucht; ferner zur Reinigung des Kopfes; mit Wolle in den After gebracht, führt es ab; um den Nabel eingerieben wirkt es als Abführmittel und Abortivum; weiter heilt es Hautausschläge, Wunden, Luxationen, Podagra, Fussgeschwüre und Frostbeulen.

Der im ersten Jahrhundert vor unserer Zeitrechnung lebende Scholiast des Theokrit [9]), Amarant, kennt die Anwendung bei Frostbeulen ebenfalls schon.

Galen [10]) spricht über die Cyclamenknolle ungefähr folgendermassen: Die Wirkung dieses Arzneimittels, welches bei Gelbsucht be-

---

1) Orph. argon. I. 916, 917.

2) Die Prosaiker nennen sie Κυκλάμινος.

3) Vers. einer pragmat. Gesch. d. Arzneikunde. 3. Aufl. Bd. 1. 1821. p. 47.

4) Hippokrates, De morb. II. 476. cf. Dierbach, Arzneim. d. Hippokrates. p. 149.

5) Hippokrates, De superfoetatione. 265, 266. De morb. mul. II. 658. De natur. mul. 565, 566. De morb. mul. I. 612.

6) Theophrastos von Eresos. Lib. 7. cap. 9, 4. Lib. 9. cap. 9, 1 u. 3.

7) Medicorum graecorum opera von C. Kühn. Vol. XXV. Leipzig 1829. Dioscorides, ed. Sprengel, lib. II. cap. 194, 303.

8) Plinius, Hist. nat. lib. XXV. cap. 67—68.

9) Idyll V. Vers 123.

10) Galen, lib. VII.

sonders empfehlenswerth ist, ist eine „reinigende", denn es abstergirt, öffnet, zieht an und zertheilt. Der Saft der Knolle öffnet die Mündungen der im After befindlichen Gefässe und reizt heftig zum Stuhlgang, wenn Wolle mit dem Saft verbunden in den Mastdarm eingebracht wird. In den Unterleib gerieben macht es Durchfall und tödtet den Fötus. Die Samen wirken auch.

Alexander von Tralles[1]) führt Cyclamen als Niesmittel und als Klystier an. Als Niesmittel stellt er es neben zwei andere Mittel der Saponingruppe, nämlich neben Nigella (I. p. 492) und Struthium (II. p. 102). Die Anwendung ist die, dass die Knolle getrocknet, zu feinem Pulver zerrieben und dann durch ein Rohr in die Nase geblasen wird. Als Bestandtheil abführender Klystiere nennt er Cyclamen neben Aloë und Terpentin.

Paulus von Aegina[2]) erkennt diese Indicationen durchaus an, setzt aber (III. p. 201) noch hinzu, dass es bei localer Anwendung Hämorrhoidalknoten eröffnet und Anschwellungen zertheilt.

Bei den arabischen Aerzten spielt das Mittel Arthanita ebenfalls eine grosse Rolle, so bei Avicenna[3]), Rhazes, Mesue[4]), Serapion junior[5]) und Anderen, namentlich aber bei Ebn Baithar[6]). Die abortive Wirkung wird von Allen betont, daneben aber auch alle genannten Indicationen wiederholt. Hinsichtlich der Deutung von Arthanita als Cyclamen sind übrigens nicht alle Autoren einig. Ebn Baithar hält diese Deutung für selbstverständlich, Kohen de Lara dagegen deutet es auf Struthium; nach Immanuel Löw[7]) wird es von vielen syrischen und arabischen Forschern für Leontice Leontopetalum und von Gabriel für Senecio vulgaris gehalten. Die Deutung als Leontice und als Struthium ist insofern leicht verständlich, als auch diese beiden Pflanzen einen zur Saponingruppe gehörigen Stoff enthalten, der dieselben Indicationen bedingt wie das Cyclamin. Unter Arthanita dagegen Senecio vulgaris verstehen zu wollen, ist vom pharmakologischen Standpunkt aus unmöglich, denn diese Pflanze entfaltet überhaupt keine Wirkungen. Jedenfalls ist die gewöhnliche Auffassung, dass Cyclamen und Arthanita identisch sind, noch jetzt die berechtigtste.

Durch die Araber kam die Erdscheibe in den Arzneischatz aller europäischen Culturvölker. So finden wir z. B. in dem dem 17. Jahrhundert angehörigen Frank'schen Lexicon[8]) der üblichsten Arzneipflanzen unter der Bezeichnung Cyclamen, Cyclaminus, Arthanita, Umbilicus terrae, Panis porcinus, Erdapfel, Saubrot und als Wirkung derselben: incidit, aperit, abstergit, est errhinum, cit calculos, menses, foetum mortuum, discutit strumas. Von Präparaten werden Radix, Succus und Decoctum genannt.

---

[1]) Alex. von Tralles, herausg. von Th. Puschmann, 2 Bde. Wien 1878.
[2]) The seven books of Paulus Aegineta by Francis Adams. Sydenham society. London 1844. In three volumes.
[3]) II. 2, 6, 61, 271.
[4]) De simpl. XXVI.
[5]) cap. 249. p. 165.
[6]) Ebn Baithar, übers. von J. Sontheimer. Stuttgart 1840. Bd. 1. p. 123.
[7]) Aramäische Pflanzennamen. Leipzig 1881. Bei Engelmann.
[8]) Georgi Franci, Lexicon vegetabilium usualium in usum medicinae etc. Argentorati 1672. p. 32.



Nach dem Gesagten kann es uns nicht Wunder nehmen, wenn das Mittel in fast alle Pharmakopöen überging. So findet es sich z. B. im Braunschweigischen Dispensatorium von 1777, in der Würzburger Pharmakopöe von 1796, in der Württembergischen Pharmakopöe von 1798, im Pariser Codex medicamentarius von 1818 und in der Ferrarischen Pharmakopöe von 1825. In Jourdan's Pharmacopoea universalis (Weimar 1829) heisst es: frisch führt sie gelinde ab; Gabe des Pulvers eine Drachme. Auch Strumpf führt sie noch 1855 in seiner Arzneimittellehre als locales Irritans an. Das Onguent d'Arthanita, ein Gemisch aus frischem Cyclamensaft mit ca. 17 anderen Mitteln, sowie die frische Wurzel in Dosen von 20—40 g bei Erwachsenen und 5—6 g bei Kindern innerlich wurde noch im Anfange des zweiten Drittheils unseres Jahrhunderts in Frankreich ganz allgemein zum Gebrauch empfohlen[1]). Nach Landerer[2]) ist Rad. Cyclaminis ein in Constantinopel sehr gerühmtes Mittel gegen Epilepsie. Die Knolle heisst dort jer somunu d. h. Erdenbrot und wird in leicht geröstetem Zustande verwandt, wobei die Schärfe des Geschmackes schwindet[3]). Nach den Angaben desselben Autors wird das Cyclamen, wie ich früher schon erwähnt habe, im frischen Zustande im Peloponnes gegen Rheumatismus und Arthritis äusserlich gebraucht.

Die Homöopathen[4]) haben Cyclamen gleich anfangs in ihren Arzneischatz aufgenommen. Der mit gleichen Theilen Alcohol gemischte Saft wird in der millionfachen Verdünnung angewandt und soll folgende Wirkungen haben: Jucken an verschiedenen Theilen des Körpers, Mattigkeit, Unlust zu sprechen und zu jeder Arbeit; Fieberzufälle mit Frostgefühl; Schwindel, Stumpfheit des Gedächtnisses; Appetitlosigkeit, Aufstossen, Erbrechen; der Stuhl ist dabei breiartig oder auch gar nicht vorhanden.

Neuerdings hat A. van Renterghem[5]), der den Homöopathen nahe steht, auf Grund seiner Versuche an Menschen vorgeschlagen das reine Cyclamin statt des Saftes als Abführmittel in Gebrauch zu ziehen. Er giebt an, abführende Wirkung bei Erwachsenen nach 12—20maliger Darreichung von 0,02 g Cyclamin in halbstündlichen Pausen erzielt zu haben. Bei einem vierjährigen Kinde erzielte er dieselbe Wirkung nach 10maliger Gabe von 5 mg. In keinem dieser Fälle waren die Ausleerungen verknüpft mit dyspeptischen Erscheinungen und Magenbeschwerden.

Nach dem, was ich von der Wirkung des Cyclamins auf den thierischen Organismus beobachtet und bereits mitgetheilt habe, lassen sich alle oben genannten Indicationen der Erdscheibe und ihres Gly-

---

[1]) Dictionnaire universel de matière médicale par F. J. Merat et A. J. de Lens. Bruxelles 1837. Tome II.

[2]) Landerer, Ueber Cyclamen europaeum. Buchner's Repert. Bd. 59. 1837. p. 246.

[3]) So erklärt sich wohl auch der von Ebn Baithar uns überlieferte Name mancher afrikanischen Völkerschaften, welche die Knolle „das Brot der Alten" nennen. Offenbar wurde sie zu einem Nahrungsmittel für Menschen erst durch das Rösten auf glühenden Kohlen.

[4]) Kurze Uebersicht der Wirkungen homöopathischer Arzneien von E. Rückert. Leipzig 1834. p. 277.

[5]) Compendium de Médecine dosimetrique. Paris 1886. p. 398.

cosides wohl verstehen, aber ich möchte keine derselben für unsere jetzige Zeit empfehlen.

Direct in das Blut gebracht, ist es ein starkes Gift und tödtet durch Herzlähmung; subcutan angewandt, führt es zu localer eiteriger Entzündung; ebenso, nur schwächer, wirkt es bei energischer Anwendung percutan; bei innerlicher Darreichung ist entweder überhaupt keine Wirkung nachzuweisen oder es tritt Uebelkeit und Erbrechen ein, ohne dass Störungen im Wohlbefinden des Thieres eintreten. Eine vermehrte Speichelabsonderung und eine abführende Wirkung kommt nicht in Beobachtung.

Ich habe selbst, wie bereits erwähnt, Cyclaminpillen innerlich genommen, um zu sehen, wie das Cyclamin auf den Menschen wirkt. Dieselben bestanden aus Cyclamin und Argilla; jede Pille enthielt 0,01 g Cyclamin. Sie waren ganz frisch und weich, so dass an ein unverdautes Abgehen derselben nicht zu denken war. Von diesen Pillen nahm ich jede halbe Stunde eine Pille, im Laufe des Tages 20 Mal: es trat hiernach keine Abweichung in den normalen Verrichtungen des Organismus ein. Mit demselben Resultat nahm ich 2 Pillen à 0,01 g Cyclamin jede halbe Stunde 10 Mal des Tages. Darauf nahm ich 3 Pillen à 0,01 Cyclamin jede halbe Stunde; bei der 8. Dosis trat ein deutliches Wärmegefühl im Magen ein. Ich hörte hier mit der Einnahme auf. Hierauf trat weder vermehrte Speichelsecretion noch Stuhl ein.

Schroff hat bei seinen Versuchspersonen bei einmaligen Gaben von 0,05, 0,1 und 0,2 g Cyclamin nur Brechwirkung erzielt. Es wäre dieses also noch die einzige Wirkung des Cyclamins, welche verwerthet werden könnte und zwar ohne Schaden für den Organismus, aber nur bei intacter Magendarmschleimhaut; bei lädirter Magendarmschleimhaut werden solche Gaben ausser der Brechwirkung höchst wahrscheinlich noch sehr ernste Folgen nach sich ziehen.

Ich glaube demnach vor dem Gebrauche des Cyclamins zu therapeutischen Zwecken nur warnen zu müssen. Wir haben für alle Indicationen, welche jemals für die Knolle der Erdscheibe aufgestellt sind, bessere und sicherere Mittel. Von der Senegawurzel und der Quillajarinde wirkt das Cyclamin so verschieden, dass an eine Identificirung der activen Principien gar nicht gedacht werden kann, obwohl sie ohne Frage alle zu ein und derselben pharmakologischen Gruppe gehören.

ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

DORPAT.

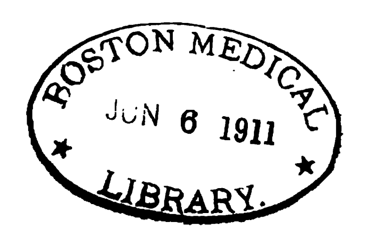
HERAUSGEGEBEN

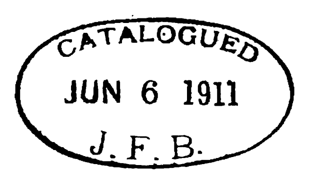
VON

PROF. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH

II.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1888.





Druck von Gebrüder Kröner in Stuttgart.

SEINEM HOCHVEREHRTEN LEHRER

HERRN PROFESSOR

OSWALD SCHMIEDEBERG

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

VOM

HERAUSGEBER.

Inhaltsverzeichniss.

I. Ueber die Wirkungen des Chroms von Heinrich Pander.

II. Ueber Cytisin von Raphael Radziwillowicz.

III. Vergleichende Versuche über die giftige Wirkung der Gallensäuren von David Rywosch.



I.

Ueber die Wirkungen des Chroms.

Von

Heinrich Pander aus Riga.

In umgearbeiteter Form veröffentlicht vom Herausgeber.

Einleitung.

In der Reihe der nach neueren pharmakologischen Methoden untersuchten Metalle fehlte, wie ein Blick auf die bisher erschienenen Bände des Archivs der exp. Pathologie und Pharmakologie lehrt, bisher das Chrom, obwohl dasselbe toxikologisch entschieden eine grössere Bedeutung hat, als beispielsweise Mangan, Nickel und Kobalt. Dies war für mich die Veranlassung, Herrn Pander [1]) die im Nachstehenden wiedergegebene Arbeit anfertigen zu lassen.

Das Chrom kommt pharmakologisch in zwei Formen in Betracht, in der des Oxydes und in der der Chromsäure. Dass die Wirkung beider eine sehr verschiedene ist, steht längst fest. So sind z. B. nach H. Rousseau [2]) Chromalaun und Chromsulfat hundertmal ungiftiger als die löslichen Chromate, obwohl, wie V. Kletzinsky [3]) fand, die Alaunverbindung wohl zur Resorption kommt. Noch geringer ist die Schädlichkeit des Chromoxydhydrates, welches nach Hannon [4]) wie Magisterium Bismuthi therapeutisch verwerthet werden kann. Eine gewisse Schädlichkeit wird also den Chromoxydsalzen doch zugesprochen. Ob diese aber von der der Chromate nur quantitativ oder auch quali-

---

[1]) H. Pander, Beiträge zur Chromwirkung. Dorpat 1887. 87 pp. Mit einer Curventafel.

[2]) H. Rousseau, Contribution à l'étude de l'acide chromique, des chromates et de quelques composés du chrome. Gaz. des hôp. 1878, Nr. 141, p. 1123 (Extrait aus einem grösseren Buche über Chrom).

[3]) Kletzinsky, Wiener med. Wochenschr. 1857, Nr. 42, 43, 45, und 1858, Nr. 2, 7, 8, 20, 41, 52.

[4]) Hannon, Presse méd. 1866, Nr. 46.

tativ verschieden ist, darüber giebt uns die vorliegende Litteratur nur sehr ungenügende Aufschlüsse. Gerade dieser Punkt soll daher im Nachstehenden untersucht werden.

I. Darstellung eines organischsauren Chromoxydpräparates.

Zur Herstellung eines organischsauren Chromoxyddoppelsalzes, wie es zu nachstehenden Versuchen aus Gründen, welche in der Fachlitteratur schon oft entwickelt sind, erforderlich war, bediente sich Pander nachstehenden Verfahrens.

Es wurde aus chemisch reinem doppeltchromsaurem Kali in gleich zu beschreibender Weise eine lösliche Chromoxydverbindung hergestellt, hieraus Chromoxydhydrat gefällt, letzteres in einer organischen Säure gelöst und diese Lösung mit einem Alkali neutral resp. schwach alkalisch gemacht.

Behufs vollständiger Reduction des Kaliumbichromats wurden kleine Portionen dieses Salzes von etwa 1,5—2,0 g in heissem Wasser gelöst und filtrirt. Das warme Filtrat wird in einer Porzellanschale unter beständigem Erwärmen auf dem Wasserbade mit einer gehörigen Menge verdünnter Schwefelsäure und dann unter häufigem Umrühren von Zeit zu Zeit mit einer kleinen Portion Alcohol versetzt, was etwa in $^1/_2$—1stündigen Intervallen zu geschehen hat, bis die Reduction der Chromsäure zum Chromoxyd vollständig ist. Dies pflegt in 5—8 Stunden zu geschehen. Um sich von der Vollständigkeit des Reductionsprocesses zu überzeugen, nimmt man eine Probe der nunmehr tief blaugrünen Lösung, fügt Ammoniak in geringem Ueberschuss hinzu, wobei der hierbei sich bildende Niederschlag sehr fein vertheilt, wolkig sein muss und nicht etwa in Klumpen und Fetzen sich absetzen darf; ferner darf das Filtrat nicht gelblich aussehen (von noch unreducirtem chromsauren Kali), sondern farblos oder blass violett (ammoniakalische Chromoxydhydratlösung). Die Reduction erfolgt, falls die Lösung sehr verdünnt ist, nur schwer vollständig, so dass sich bei Wiederholung dieser Versuche wohl die Anwendung von schwefliger Säure statt Alcohol als Reductionsmittel empfehlen dürfte, da sie ausserordentlich viel schneller und vollständiger überführt. Der chemische Process, der bei obiger Reduction stattfindet, besteht bekanntlich in der Ueberführung des doppeltchromsauren Kalis in schwefelsaures Chromoxyd und schwefelsaures Kali.

Nach vollendeter Reduction versetzt man unter stetem Umrühren in der Kälte mit Ammoniak, wobei Chromoxydhydrat ausfällt. Vermeidung eines zu grossen Ueberschusses des Ausfällungsmittels empfiehlt sich. Man filtrirt und wäscht den Niederschlag schnell und sorgfältig bis zum Verschwinden der alkalischen Reaction aus und sorgt dafür, dass derselbe auf dem Filter nicht eintrocknet. Das so angefertigte Chromoxydhydrat wird in einer Porzellanschale gesammelt, und mit der organischen Säure in Pausen so lange versetzt, bis es sich vollständig aufgelöst hat.

Von organischen Säuren wurde Citronensäure, Weinsäure und Milchsäure benutzt. Letzterer gab Pander den Vorzug, so dass alle einschlägigen Experimente fast ausschliesslich mit milchsaurem

Chromoxydnatrium angestellt sind. Die Gründe, welche ihn dazu bewogen, sind folgende: 1. hält sich eine concentrirte milchsaure Chromoxydlösung, nachdem sie einmal auf ihren quantitativen Chromgehalt bestimmt ist, am besten, während bei concentrirten weinsauren und citronensauren Lösungen fortwährend nachträglich organischsaures Alkali herauskrystallisirt, organischsaures Chrom mit sich reisst und so das Procentverhältniss der Lösung an Chrom stört. 2. Geht die quantitative Bestimmung des Chroms im milchsauren Präparate viel schneller und leichter von statten, weil letzteres in Folge leichterer Löslichkeit des Chromoxydhydrates in Milchsäure, als in beiden anderen genannten Säuren, auch regelmässig weniger organische Substanz enthält und somit weniger Kohle liefert, als das citronen- und weinsaure Chromoxydnatron. In Bezug auf die Zeit ist dieses ein nicht zu unterschätzendes Moment, da milchsaures Chromoxydnatron in ca. 1/2 Stunde kohlefrei geglüht werden kann, was bei einer gleichen Quantität der anderen Doppelsalze erst in ca. 7—8 Stunden oder noch später zu erreichen ist. 3. Schliesslich, und das ist das wichtigste, erzielt man mit dem milchsauren Chrom eine reinere pharmakologische Wirkung als mit den anderen Präparaten, indem citronen- und weinsaure Salze in grossen Dosen Nebenwirkungen auf das Muskelsystem ausüben, welche zum mindesten die Beobachtung stören. Man vergleiche darüber die Angaben von Hans Meyer und Steinfeld[1]).

II. Nachweis des Chroms und Bestimmung desselben.

Ehe ich die von Pander angewandte Methode der Analyse bespreche, sei es mir erlaubt, aus der Litteratur die einzige Arbeit zu besprechen, wo es sich ebenfalls um die Isolirung einer bei Thieren eingespritzten Chromverbindung handelte.

Nachdem Mosetig im Jahre 1874 darauf aufmerksam gemacht hatte, dass bei Aetzungen mit Chromsäure zu gynäkologischen und chirurgischen Zwecken, eventuell durch Resorption des Giftes schwere Erscheinungen, ja der Tod eintreten könne, untersuchte Aug. Mayer[2]) an Thieren den Verbleib subcutan eingespritzter Lösungen von Chromsäure.

Zur qualitativen Analyse wurden die Blutproben oder Organtheile in einem Porzellantiegel eingeäschert und die Asche mit Natronsalpeter und kohlensaurem Natron geschmolzen, die Schmelze in Wasser gelöst, die Lösung filtrirt, das schwach gelbliche Filtrat mit Essigsäure schwach sauer gemacht und mit einer Lösung von essigsaurem Blei versetzt. Der gelbliche Niederschlag wurde auf ein Filter gebracht, gewaschen und daselbst durch wenig sehr verdünnte Schwefelsäure zerlegt. Die durchfiltrirte Lösung wurde eingedampft und zur Vertreibung der überschüssigen Schwefelsäure erhitzt. Der Rückstand, mit Borax gemengt, gab eine smaragdgrüne Perle.

Zur quantitativen Bestimmung wurde die mit kohlensaurem Natron und Natronsalpeter geschmolzene Asche mit Wasser ausgelaugt, filtrirt, das Filtrat sammt Waschwasser mit überschüssiger Salzsäure und wässeriger Lösung von schwefliger Säure erhitzt, dann mit Ammoniak im Ueberschuss versetzt, bis zur Vertreibung des überschüssigen Ammoniaks gekocht, das Chromoxydhydrat auf

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 20, 1886, p. 40.
2) Wiener med. Jahrbücher 1877, p. 139.

ein aschefreies Filter gebracht, gewaschen, das Filter sammt Niederschlag getrocknet und in einem gewogenen Porzellantiegel verascht. Nach Abzug des Tiegelgewichtes fand Mayer das Gewicht des Chromoxydes.

Kommen wir nun zu der von Pander benutzten Untersuchungsmethode.

Aus Lösungen organischsaurer Doppelsalze kann bekanntlich das Chromoxydhydrat weder durch Ammoniak noch Schwefelammonium herausgefällt werden, da die meisten organischen Säuren diese Fällung verhindern. Zur quantitativen Bestimmung der Chrommengen in denselben ist es daher am zweckmässigsten, die organische Verbindung in eine anorganische überzuführen und aus letzterer nach dem schon oben angedeuteten Verfahren das Chromoxydhydrat auszufällen. Hierzu wird eine bestimmte Menge der zu untersuchenden Chromlösung (etwa 10 cm) in einer Silberschale eingedampft und eingeäschert. Zur restirenden grau- oder gelbgrünen, aus Chromoxyd und chromsauren Alkalien bestehenden, von jeder organischen Beimischung ganz freien Masse fügt man Kalihydrat in etwa 3—4facher Gewichtsmenge des vorhandenen Chromoxyds behufs Aufschliessung des letzteren hinzu, da geglühtes Chromoxyd selbst in concentrirten Säuren bekanntlich unlöslich ist. Auf diese Weise wird das unlösliche Chromoxyd in lösliches Chromoxydhydrat übergeführt. Nach Auflösung der ganzen Masse in Salzsäure und nach Reduction der entstandenen Lösung, um auch das in derselben etwa vorhandene chromsaure Natron in Chromoxyd überzuführen, wird unter vorsichtiger Hinzufügung von Ammoniak, um einen Ueberschuss desselben zu vermeiden, Chromoxydhydrat ausgefällt, die Flüssigkeit durch ein aschenfreies Filter in der Wärme filtrirt, der Niederschlag sorgfältig mit heissem Wasser bis zum völligen Verschwinden der sauren Reaction ausgewaschen, getrocknet, in einem Platintiegel geglüht und als Chromoxyd gewogen.

Zu berücksichtigen ist, dass, falls die verbrauchte Menge von Kalilauge ungenügend war, um Chromoxyd in Chromoxydhydrat zu verwandeln, dieselbe Procedur noch einmal wiederholt wurde, um diesen Zweck zu erreichen. Im Grossen und Ganzen war dies nur selten nöthig, da in der Regel, falls die Kalimenge hinreichend ist, 5—10 Minuten des Glühens genügen, um die letzten Spuren der unlöslichen Verbindung aufzuschliessen.

Auch ist darauf zu achten, dass die Behandlung der aufgeschlossenen Masse mit Salzsäure in der silbernen Schale möglichst schnell geschieht, weil letztere sonst leicht angegriffen wird. Handelt es sich um die quantitative Bestimmung des Chroms in Organen, so werden diese vorher in gleich zu beschreibender Weise zerstört, im Uebrigen aber wie vorher verfahren.

Die qualitative Untersuchung bezog sich auf einzelne Organe, auf Inhalt des Verdauungstractus und auf Harn. Die auf Chrom zu untersuchenden Substanzen werden in eine so zerkleinerte Form gebracht, dass eine völlige Durchtränkung mit einer Flüssigkeit möglich ist. Die zuzusetzende Flüssigkeit ist eine concentrirte Lösung von 3 Theilen Natr. bicarb. und 1 Theil Natr. nitric.; beim Glühen dieses eingetrockneten Gemenges wird sämmtliches Chrom in lösliche chromsaure Salze übergeführt, welche mit heissem Wasser aus dem ge-

glühten Rückstande extrahirt werden können, ohne dass das Eisen der betreffenden Organe mit in Lösung geht. Die bei dieser Extractionsmethode gewonnene Flüssigkeit verräth entweder schon durch ihre gelbliche Farbe den Chromgehalt, oder dies ist nicht der Fall; dann bediente Pander sich zum Nachweis desselben folgender Methoden, von denen einige sehr empfindlich sind, so dass es sogar gelang, Chromsäure in einer Verdünnung von 1 : 40000 genügend sicher zu erkennen.

a) Fällung als unlösliches Salz.

Chromsaure Alkalien bilden mit salpetersaurem Silber am besten in neutraler, aber auch in saurer Lösung einen purpurrothen Niederschlag; mit Bleiessig am besten in neutraler, weniger in saurer Lösung einen citronengelben Niederschlag; mit salpetersaurem Quecksilber am besten in neutraler, auch in saurer Lösung einen ziegelrothen Niederschlag; mit Chlorbarium am besten in neutraler, auch in saurer Lösung beim Stehenlassen einen hellgelben Niederschlag. Das Ansäuern resp. Neutralisiren muss immer mit organischen Säuren, etwa Essigsäure geschehen, da Salzsäure und Schwefelsäure andere unlösliche Verbindungen bilden, welche den fraglichen Niederschlag verdecken und in Salpetersäure sich die durch genannte Reagentien gefällten Verbindungen mit Ausnahme des chromsauren Bleis lösen. Dieses letztere löst sich zum Theil in Kalilauge. Diese Methode findet beim Chromnachweis in Organen manche Störungen und ist nicht sehr zu empfehlen.

b) Reduction und Fällung.

Die Lösung des chromsauren Kalis resp. Natrons wird mit Salzsäure angesäuert, erwärmt und mit Alcohol, der portionsweise zugesetzt wird, die Reduction bewerkstelligt und die reducirte Lösung dann mit warmem Ammoniak gefällt. Das gebildete Chromoxydhydrat wird ausgewaschen, geglüht und als Chromoxyd eventuell noch gewogen. Diese Methode eignet sich für grössere Chrommengen und besonders zur quantitativen Bestimmung in organischen Gemischen.

c) Als Boraxperle.

Der Vortheil des Chromnachweises in einer Boraxperle besteht darin, dass die Asche des zu untersuchenden Rückstandes direct hierzu verwerthet werden kann. Die Perle hat smaragdgrüne Farbe. Es gelang diese recht empfindliche und bequeme Reaction mit Sicherheit noch bei einer Verdünnung des Metalls von 1 : 20000. Dieselbe Reaction lässt sich natürlich auch mit einer Perle aus Phosphorsalz anstellen.

d) Mit Wasserstoffsuperoxyd.

6—7 ccm Wasserstoffsuperoxyd werden in ein Reagenzglas gebracht, mit H_2SO_4 angesäuert und mit einer dünnen Schicht Aether

übergossen; darauf wird die auf Chromsäure zu untersuchende Flüssigkeit in kleinen Portionen hinzugesetzt unter geringem Umschütteln, wobei sich die Aetherschicht blau färbt.

Nach Böttger[1]) geht man etwas anders vor: man halte sich den wasserstoffsuperoxydhaltigen Aether vorräthig. Man stellt sich denselben leicht dar, indem man in einem Reagenzglase Baryumsuperoxydhydrat mit Aether übergiesst und in Zwischenräumen unter Umschütteln Salzsäure hinzuträufelt. So dargestellt lässt sich der Aether unbegrenzt lange aufbewahren und färbt sich beim Zusammenschütteln mit einer auch nur Spuren von freier Chromsäure enthaltenden Flüssigkeit schön kornblumenblau.

Die bekannte Empfindlichkeit dieser Reaction, welche vielleicht auf Bildung von Ueberchromsäure beruht, macht sie sehr brauchbar. Moissau hält den blauen Körper für eine Verbindung von Chromtrioxyd mit Wasserstoffsuperoxyd ($CrO_3 . H_2O_2$).

Es sei mir bei dieser Gelegenheit erlaubt, auf die grosse Brauchbarkeit des Wasserstoffsuperoxyds für die Analyse chromhaltiger Gemenge ganz im Allgemeinen und also nicht etwa nur zum Zwecke einer Farbenreaction hinzuweisen.

Beim Mischen der wässerigen Lösung der Chromsalze mit einem Ueberschusse von Kalilauge, der eine kleine Quantität Wasserstoffsuperoxyd zugesetzt ist, geht die Farbe allmählig von grün in gelb über, indem das Chromoxyd in Chromat umgewandelt wird. Die Umwandelung wird in der Wärme beschleunigt und ist nach 1—2 Minuten langem Kochen beendet. Sie erfolgt nach der Formel:

$$Cr_2(OH)_6 + 3H_2O_2 + 4KOH = 2K_2CrO_4 + 8H_2O.$$

W. J. Sell[2]) prüfte die Brauchbarkeit dieser Reaction zur massanalytischen Bestimmung des Chroms, indem er die Lösung einer bestimmten Menge Chromalaun mit der zum Wiederauflösen des zuerst entstandenen Niederschlages nöthigen Menge Kalilauge, dann mit Wasserstoffsuperoxyd versetzte, mindestens 15 Minuten lang stark kochte und in der so erhaltenen alkalischen Chromatlösung die Chromsäure nach der jodometrischen Methode (Zulkowsky's Modification) oder nach anderen Verfahren bestimmte. Auch wurde untersucht, inwieweit die Genauigkeit dieser Bestimmung durch die Gegenwart anderer Metalle beeinflusst wird. Aus den bisherigen Versuchen ergiebt sich, dass die Oxydation des Chromoxydes zu Chromsäure durch H_2O_2 eine vollständige ist, und dass die Genauigkeit des Verfahrens z. B. durch Aluminium- oder Zinksalze nicht beeinträchtigt wird. In Gegenwart von Eisen waren die Resultate allerdings zu niedrig, da Spuren von Chrom der Oxydation entgehen.

Das Wasserstoffsuperoxyd kann auch in der qualitativen Analyse zur Abscheidung der durch Ammoniak gefällten Metalle der Gruppe III überhaupt dienen. Der Niederschlag wird nach dem Auswaschen in möglichst wenig Salpetersäure gelöst und zu einem Ueberschusse von Kalilauge gegeben, welche mit einigen Cubikcentimetern Wasserstoffsuperoxyd versetzt war. Nach 3—4 Minuten langem Kochen filtrirt man und hat im Niederschlage Eisen, Phosphate, Spuren von Mangan etc., auf welche man wie gewöhnlich prüft. Von dem Filtrate, welches alles Chrom als Chromat und alle Thonerde enthält, prüft man einen Theil mit Bleiacetat auf Chrom und den zweiten mit NH_4Cl auf Thonerde.

e) Mit Guajaktinctur.

Die Tinctur wird bereitet, indem man 1,0 Guajakharz in 100,0 Alcohol löst. Die auf Chromsäure zu untersuchende Flüssigkeit

[1]) Neues Repert. d. Pharmacie, Bd. 19, 1870, p. 120.
[2]) Chemical News 1886, 54, p. 299.



(ca. 5—8 ccm) wird im Reagenzglase mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, bis sie eben sauer reagirt, darauf wird tropfenweise die Guajaklösung hinzugesetzt und leise geschüttelt, bis Trübung eintritt. Dieselbe stammt daher, dass das Guajakharz aus der alcoholischen Lösung durch Wasser weiss gefällt wird. Die Trübung, welche ohne Gegenwart von Chromsäure rein weiss ist, färbt sich bei Gegenwart derselben mehr oder weniger intensiv blau. Man setzt noch einige Tropfen der Guajaktinctur hinzu, wodurch oben eine klare Schicht entsteht, welche bei viel Chromsäure intensiv blau gefärbt ist. Die Reaction ist sehr empfindlich; sie gelang Pander mit verwerthbarer Deutlichkeit noch bei einer Verdünnung von 1 : 80 000. Sie eignet sich sehr gut zur Prüfung von Organen auf Chrom, weil sie durch andere Salze, welche sich in den Extracten, eingeäscherten Rückständen etc. derselben finden, nicht gestört wird. Immerhin aber kann sie in zweifelhaften Fällen nur als eine Controllreaction Verwerthung finden, weil auch andere Stoffe mit Guajaktinctur den bekannten blauen Ring geben.

f) Mit Decoctum ligni Campechiani.

Diese Reaction ist von dem bekannten Farbenchemiker Runge angegeben und die dabei entstehende dunkle Lösung heisst Runge'sche Tinte. Man fertigt dazu eine concentrirte Abkochung von Campechenholz an, nimmt davon eine kleine Portion und verdünnt sie mit Aq. destill. so lange, bis sie braunroth, goldgelb und zuletzt fast farblos geworden ist. Zu jeder Reaction nimmt man hiervon eine bestimmte Portion in ein Reagenzglas und kocht mehrere Minuten, bis die Lösung eine schöne, schwach, aber deutlich rosa Farbe hat. Man giesst hiervon zum späteren Vergleich die Hälfte ab und setzt zur anderen etwas von der chromsäurehaltigen Flüssigkeit hinzu. Bei einige Minuten langem Kochen verändert die Flüssigkeit ihre Farbe in Blauviolett, was die chromsäurefreie Portion nicht thut, und man kann dann durch Nebeneinanderhalten den Farbenunterschied deutlich wahrnehmen. Die Reaction gelingt noch bei einer Verdünnung von 1 : 60 000. Leider kann sie für den Nachweis des Chroms in Organen nicht gebraucht werden, da sie bei Mengen, die mit anderen Reactionen noch sehr deutlich nachweisbar sind, versagt. Wahrscheinlich wird sie durch andere in den Lösungen enthaltene Verbindungen gestört. Sie beruht vermuthlich auf dem im Campechenholz enthaltenen Hämatoxylin und kann daher wohl auch mit diesem angestellt werden.

III. Wirkung der Chromoxydverbindungen.

Von Chromoxydverbindungen, welche technisch viel benutzt werden und daher allenfalls zu Vergiftungen führen könnten, ist der Chromalaun, das Chromchlorid und das Chromgrün zu nennen.

Unter der Bezeichnung Chromgrün finden sich zwei verschiedene Farbstoffe im Handel. Der eine ist ein Gemisch von neutralem chromsauren Blei mit Berlinerblau und gehört also gar nicht zu den Chromoxydverbindungen. Der andere, welcher auch Guignet'sches

Grün genannt wird, ist ein Chromoxydhydrat von der Formel $Cr_2O(OH)_4$, welches, wie Scheurer-Kestner[1]) gezeigt hat, nebenbei borsaures Natron oder freie Borsäure beigemischt, aber nicht chemisch gebunden enthält, ja es sogar nicht unbedingt zu enthalten braucht. Diese Beimengung rührt daher, dass bei der Darstellung zunächst borsaures Chromoxyd gewonnen wird, welches aber dann in Contact mit Wasser in Chromoxydhydrat und freie Borsäure zerfällt. Wie viel von dieser wieder beseitigt wird, hängt von der weiteren Behandlung ab. Eine Mischung des Guignet'schen Grüns mit Pikrinsäure wird als Naturgrün in den Handel gebracht und ähnelt in der Farbe sehr dem Schweinfurter Grün. Abgesehen von diesen Beimischungen ist das Guignet'sche Grün nach Versuchen von Viron[2]) bei stomachaler Application unresorbirbar und daher ungiftig. Es giebt aber, wie derselbe Autor gezeigt hat, auch Formen des Chromoxydhydrates, welche in Folge einer anderen Darstellungsmethode nicht so unlöslich sind wie das Guignet'sche Grün, und daher vom Magen aus theilweise resorbirt werden und eine chronische Vergiftung bedingen. Unlöslich und daher unresorbirbar wird das Chromoxydhydrat eben nur durch Erhitzung. Auch das Chromoxydsulfat, das Chromsesquichlorür und das grüne und violette Chromsesquioxyd fand Viron giftig. Hinsichtlich letztgenannter Salze stimmen seine Untersuchungen mit denen von Rousseau[3]) einigermassen überein. Vergiftungen mit Chromoxydsalzen vom Blute aus hat bisher, abgesehen von Gmelin[4]) und Orfila[5]), niemand gemacht; Subcutanvergiftungen hat Viron zweimal mit Chromoxydsulfat und zweimal mit Chromalaun gemacht. Aber diese Versuche sind alle sehr roh, zweideutig, und erfordern eine Wiederholung. Die Versuche von Pander haben den Vorzug, dass seine Präparate keine ätzenden Eigenschaften haben und im Blute keine Gerinnung verursachen.

Allgemeine Vergiftungserscheinungen.

Alle Versuche mit dem weinsauren, citronensauren oder milchsauren Chromoxydnatron an Warmblütern verliefen subacut oder sogar chronisch. Besonders hervorstechende Vergiftungssypmtome fehlten dabei ganz. Es handelte sich meist nur um eine zunehmende Kachexie, combinirt mit den Erscheinungen einer chronischen Nephritis. Sub finem trat dann noch Durchfall, hochgradige Anämie, Abmagerung und lähmungsartige Schwäche in den Extremitäten, besonders den hinteren, ein. Im Harn und Koth war stets Chrom nachweisbar, gleichgültig, ob die Vergiftung per os oder subcutan oder intravenös stattgefunden hatte. Eiweiss und Cylinder waren im Harn merk-

---

[1]) Bullet. de la société chim. 1865, janv., p. 23, und juin, p. 413; Journ. f. pract. Chem. 94, p. 415, und 95, p. 498.

[2]) Viron, Contribution à l'étude physiologique et toxicologique de quelques préparations chromées. Thèse de Paris 1885, 88 pp.

[3]) Siehe das Citat auf p. 1.

[4]) C. G. Gmelin, Versuche über die Wirkungen des Baryts, Strontians, Chroms etc. auf den thierischen Organismus. Tübingen 1824.

[5]) Orfila-Krupp, Lehrbuch der Toxikologie. 5. Aufl., 1853, p. 58.

würdiger Weise nicht regelmässig zu finden, selbst wenn die Section die ausgeprägtesten Symptome der Nierenentzündung ergab. Zucker im Harn, wie Viron es angiebt, hat Pander bei seinen Versuchsthieren nie gefunden; Hautulcerationen, die von demselben Autor beschrieben sind, konnte er auch nicht beobachten. Einmal trat bei einer trächtigen Hündin eine Woche vor dem Tode Frühgeburt ein. Von krampfartigen Erscheinungen war nie etwas zu bemerken.

Die Vergiftungserscheinungen an Fröschen sind im Wesentlichen dieselben. Pander benutzte zu diesen Versuchen citronensaures, weinsaures und milchsaures Chromoxydnatron. Die Dauer der Intoxication betrug meist 1—2 Wochen; das Minimum waren 4, das Maximum 20 Tage. Die Einzeldosis pro die betrug 0,0015 – 0,0040 g Cr; die Gesammtdosis bis zum Tode schwankte zwischen 0,010—0,025 g Cr. Wenn man absieht von den fibrillären Muskelzuckungen und temporären krampfartigen Bewegungen in den Extremitäten, die durch die organischen Säuren (Citronen-, Wein-, weniger Milchsäure) bedingt waren, so blieb nur ein chronisches Siechthum mit sub finem eintretenden Oedemen und paretischen Erscheinungen Gegenstand der Beobachtung. Unter 23 Fröschen, die mit Chromoxydsalzen vergiftet wurden, zeigten nur 2 Hauthämorrhagien am Steiss und den Extremitäten, ferner einer von diesen beiden, welcher am längsten, nämlich 20 Tage lebte, Hautdefecte an den dem Boden aufliegenden Partien der Extremitäten.

Sectionsbefund.

Bei den Sectionen der Frösche stellte sich heraus, dass das Herz von der Chromwirkung wenig oder gar nicht beeinflusst wurde, indem es gewöhnlich post mortem noch weiter schlug oder doch wenigstens durch mechanischen Reiz noch zu Contractionen veranlasst werden konnte. Viermal liessen sich Hämorrhagien in der Musculatur der Oberschenkel nachweisen. Am Magen und Darm fanden sich bei Fröschen keine bemerkenswerthe Veränderungen. Diese letzten beiden Punkte sind es, in welchen die Chromwirkung bei Fröschen und Warmblütern aus einander geht, wohl aber nur scheinbar. Denn auch bei Warmblütern treten, wie ich hier gleich vorwegnehme, Hämorrhagien auf, nur sind sie anders localisirt.

Hinsichtlich des Sectionsbefundes der Warmblüter ist die Bemerkung vorauszuschicken, dass, sowohl bei subcutaner als auch bei interner Application (per os), die Sectionsbefunde die gleichen waren; dass also das organischsaure Chromoxydnatron, entgegengesetzt dem Verhalten des chemisch so nahe stehenden Mangans, vom Magendarmcanal aus leicht resorbirt wird[1]). Die wichtigsten Veränderungen post mortem finden sich am Verdauungstractus, den Nieren und am Blut.

Am ganzen Magendarmcanal finden sich mehr weniger deutlich ausgeprägt: Injection, Epithelnecrose (bis zu croupösen und

[1]) Selbstverständlich wurden die von Kobert und Cahn angegebenen Cautelen beim Eingeben des Mittels beobachtet. Vergl. darüber Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 16, 1883, p. 45, und Bd. 18, 1884, p. 50.



diphtheritischen Membranen), Ecchymosen von verschiedener, meist geringer Grösse, zuweilen in Ulceration übergehend, besonders am Magen, ferner Schwellung und Pigmentirung, eventuell Ulceration der folliculären Apparate, sowohl der solitären Follikel, als auch der Peyer'schen Plaques.

Im Magen ist der Prädilectionssitz der Veränderungen die Regio cardiaca und die Curvatura minor, im Dünndarm, wo sämmtliche Veränderungen am stärksten auftreten, befinden sich dieselben im untersten Theil, von der Ileocöcalklappe nach oben zu an Intensität abnehmend. Blind- und Dickdarm sind meist wenig, aber doch deutlich afficirt.

Am Blut fällt schon makroskopisch die himbeerfarbene, an leukämisches Blut erinnernde Beschaffenheit auf. Ich will nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, dass dieselbe in ähnlicher Weise auch durch organischsaure Salze ohne Chrom erzeugt wird. Mikroskopisch findet man im Blute Verminderung der weissen und Veränderung der rothen Blutkörperchen.

Was das Herz anlangt, so wurde einige Male Endocarditis constatirt. An den Gefässen fanden sich Hämorrhagien und Ecchymosen, welche ausser auf der Blutalteration oder, sogar ganz abgesehen von dieser, auch auf einer pathologischen Veränderung der Gefässwände und zwar zunächst der Intima beruhen dürften.

An den Nieren liess sich in allen frischen Fällen Nephritis parenchymatosa nachweisen, zu welcher sich bei längerer Dauer interstitielle Nephritis hinzugesellte. Gerade die Untersuchung der Nieren war einer der Hauptpunkte gewesen, auf welche bei dieser Arbeit von vorn herein geachtet wurde. Es ist nämlich für die Vergiftung mit Chromaten das Entstehen einer Nephritis längst bekannt, während für Chromoxydsalze eine sichere Angabe bisher nicht vorlag. Weiter unten wird auf diese Nephritis, welche bei beiden Arten der Vergiftung die gleiche ist, noch einmal zurückgekommen werden.

Verhalten der Circulationsorgane bei der Vergiftung.

Um den Einfluss der Doppelsalze des Chromoxyds auf die Herzthätigkeit und das Gefässsystem genauer zu studiren, wurden folgende Blutdruckversuche ausgeführt. Es wurde zuerst ein Hund mit einer concentrirten Lösung von milchsaurem Chromoxydnatrium nach Möglichkeit acut vergiftet. Zur Controlle, wieviel von den hier constatirten Erscheinungen der Milchsäurewirkung zukämen, wurde ein zweiter Hund zu gleichem Experiment mit concentrirter (10%iger) Milchsäurelösung, die mit Natrium carbonicum bis zur schwach alkalischen Reaction gesättigt war, vergiftet. Das Resultat dieser Versuche war in Kürze folgendes: Das Chrom hat als Chromoxydverbindung keinen irgend specifischen Einfluss auf Herzaction oder Blutdruck. Die Milchsäure dagegen wirkt in sehr grossen Dosen narcotisch und setzt wie fast alle Narcotica den Blutdruck herab. Wenn bei den Versuchen von Heinrich Mayer[1]) keine narcotische

[1]) Mayer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 21, 1886, p. 119.



Wirkung eintrat, so liegt dies wohl daran, dass bei unseren Versuchen viel grössere Dosen zur Verwendung kamen. Es soll gern zugegeben werden, dass therapeutisch diese schlafmachende Wirkung der milchsauren Salze nicht in Betracht kommen kann. Zugleich konnte wiederum constatirt werden, dass die Chromoxydpräparate Ecchymosen im Darmcanal bewirken.

Im Nachstehenden folgt zunächst das Protokoll einer Vergiftung mit milchsaurem Natron. Es handelte sich um einen Hund von 4440 g, dessen Carotis mit dem Schreibkymographion verbunden war. Die Injectionen erfolgten in die Jugularvene. Die Tabelle enthält die Mengen milchsauren Natrons, welche auf einmal (natürlich langsam) injicirt wurden, berechnet auf freie Milchsäure.

Zeit.	Injicirte Milchsäure in ccm.	Blutdruck in mm Hg., direct am Manometer abgelesen.	Puls in 30 Sec.	Bemerkungen.
11′ 45″	—	120—140	55	
11′ 50″	0,25	120—180	—	Das Thier ist aufgeregt, tiefe Athmungen, frequenter Puls.
11′ 55″	0,25	120—180	—	
12′ 0″	0,25	110—160	—	
12′ 10″	0,25	100—140	52	Athmung wird ruhiger, oberflächlich, Puls schnell, regelmässig. Das Thier schläft ein.
12′ 16″	0,25	ca. 80	42	Respiration wird schwächer, hört auf; Puls flatternd.
12′ 20″	0,25	—	—	Gerinnung. Künstliche Respiration. Nat. Athmung kommt wieder; Puls voller.
12′ 30″	—	—	—	Der Hund reagirt wieder lebhaft auf äussere Reize.
12′ 55″	—	—	—	Respiration regelmässig und langsam. Puls weniger voll als vorher.
1′ 0″	0,25	100—140	56	
1′ 3″	0,25	100—140	44	Es tritt wieder Narcose ein.
1′ 8″	0,25	100—140	48	Puls wird voller.
1′ 13″	0,25	—	—	Gerinnung.
1′ 16″	0,25	—	52	Erbrechen.
1′ 30″	0,25	80—100	—	Respiration flach, Puls voll, beide regelmässig.
1′ 35″	0,50	ca. 80	48	
1′ 40″	0,50	ca. 80	52	Diese Stelle der Curve ist in der Pander'schen Dissertation abgebildet.
2′ 0″	0,50	ca. 80	49	Tiefe Narcose: der Versuch wird abgebrochen.
2′ 10″	—	—	—	Exitus letalis, unter gleichzeitigem Aufhören der Respiration und Herzthätigkeit. Künstliche Respiration hilft nichts.

Dieser Versuch ergiebt, dass das milchsaure Natron in einer Dose, welche 4,5 g Milchsäure entspricht, narcotisch wirkt und den Blutdruck herabsetzt. Der Puls wird dabei (wie die Pander'sche Zeichnung zeigt), sehr schön regelmässig und kräftig.

Unter ganz ähnlichen Symptomen verlaufen auch die Injectionen von milchsaurem Chromoxydnatron, wie folgendes Protokoll zeigt.

Blutdrucksversuch mit milchsaurem Chromoxydnatron an einem Hunde von 5,0 kg. Die linke Carotis wird mit dem Kymo-

graphion verbunden, in die rechte V. jugul. ext. wird injicirt. Die Lösung enthält im Cubikcentimeter 0,1219 g Cr; die Milchsäuremenge ist in toto der des vorigen Versuchs ungefähr gleich.

Zeit.	Injicirte Lösung in ccm.	Blutdruck in mm Hg.	Puls in 30 Sec.	Bemerkungen.
12' 30"	—	140—160	48	
12' 35"	1,25	120—160	37	Respiration beschleunigt, Puls voll.
12' 42"	1,25	um 120	35	
12' 47"	2,50	um 120	39	
12' 55"	2,50	120—140	40	Respiration noch schneller, aber regelmässig, Puls voll.
1' 2"	2,50	120—140	38	
1' 8"	2,50	um 120	41	
1' 15"	2,50	120—140	39	
1' 21"	2,50	um 120	42	
1' 26"	2,50	120—130	44	
1' 35"	2,50	110—120	49	Respiration oberflächlich, Puls klein, aber regelmässig.
1' 40"	2,50	105—120	43	
1' 46"	2,50	100—120	48	
1' 52"	2,50	100—120	46	Nach jeder Injection steigt der Blutdruck ein wenig an, um bald auf eine constante Höhe wieder herabzusinken.
2' 0"	2,50	100—120	42	
2' 7"	2,50	um 100	54	
2' 14"	2,50	um 110	65	
2' 19"	2,50	100—110	62	
2' 25"	2,50	90—110	55	
2' 34"	2,50	um 100	57	Es wird tiefgrüner Harn (140 ccm) gelassen.
2' 40"	2,50	um 100	50	
2' 47"	2,50	90—100	60	
2' 52"	2,50	80—100	52	
2' 57"	2,50	80— 90	57	
3' 2"	2,50	um 80	56	Es tritt Bewusstlosigkeit und Anästhesie ein. Die Respiration wird tiefer und langsamer. Puls klein, regelmässig.
3' 7"	2,50	70— 80	56	
3' 12"	2,50	60— 70	53	
3' 16"	2,50	60— 80	40	Von nun ab bewirken auch die Injectionen keine vorübergehenden Blutdrucksschwankungen.
3' 20"	2,50	50— 65	50	
3' 25"	2,50	50— 60	49	
3' 30"	2,50	40— 60	43	
3' 34"	2,50	um 50	40	
3' 38"	2,50	50— 60	50	
3' 42"	2,50	40— 60	44	
3' 46"	2,50	30— 50	40	
3' 51"	2,50	30— 60	44	
3' 56"	2,50	30— 50	44	
4' 0"	2,50	um 40	44	Harnentleerung ca. 100 ccm.
4' 25"	2,50	um 50	44	Thier befindet sich in einem ganz ähnlichen Zustande wie das vorige Thier am Ende des Versuches.
4' 32"	2,50	um 40	46	
4' 43"	2,50	um 40	35	
4' 48"	2,50	um 40	42	Respiration und Puls regelmässig und langsam, wie die von Pander abgebildete Curve zeigt.
4' 54"	2,50	30— 40	42	

Der Versuch zeigt, dass irgend eine specifische Chromwirkung nicht zu Tage tritt, trotzdem 12,5 g Cr injicirt war.

Der Versuch wurde abgebrochen, da der Hund sich offenbar sub finem befand. Das Thier wird jetzt, so weit es ging, aus der Carotidenöffnung verblutet und darauf, um das Blut aus den Organen zum Zweck der Analyse wegzuschaffen, durch die Carotis 3 %iger Rohrzucker-

lösung[1]), nachdem die Jugularis ext. und int. dextr. eröffnet worden waren, injicirt. Auf diese Weise wurden ca. 2 Liter Zuckerlösung und 1 Liter 0,75 %ige Chlornatriumlösung durch das Gefässsystem vermittelst einer Spritze getrieben. Herzschlag und Athmung waren während dessen noch vorhanden. Nachdem diese aufgehört hatten, wurde der Thorax schnell eröffnet, durch den Aortenbogen dieselbe Lösung injicirt, und durch die Vena cava ascendens kurz vor dem Herzen Abfluss geschaffen. Es wurde nun so lange durchgespült, bis durch die Vene vollkommen klare Flüssigkeit abfloss, wozu noch 5 Liter Lösung nöthig waren. Abgesehen von dem Blutdrucksexperimente als solchem, bot dieser Versuch noch interessante Aufschlüsse in Betreff der Ausscheidung und Deposition des Chroms in den verschiedenen Organen. In den blutfreien eingeäscherten Organen fand sich nämlich das Chrom wie folgt vertheilt:

Magenwand	0,06 g Cr	
Mageninhalt	0,05 „ „	
Dünndarmwand	0,10 „ „	= 0,28 g Cr
Dünndarminhalt	0,03 „ „	
Dickdarmwand	0,02 „ „	
Dickdarminhalt	0,02 „ „	
Leber	0,29 „ „	= ca. 0,30 g Cr
Galle nicht genau bestimmt, etwa	0,01 „ „	
Nieren	0,07 „ „	= 9,07 g Cr
Harn 350 ccm ca.	9,00 „ „	
Pancreas	0,04 „ „	
Harnblase	0,03 „ „	
Blut	0,18 „ „	
	9,90 g Cr.	
Es vertheilen sich auf verloren gegangenes Blut, Fäces, auf Muskeln, Gehirn, Lungen etc.	2,60 „ „	
Im Ganzen erhielt das Thier	12,50 g Cr.	

Am meisten, nämlich 72 % des injicirten Chroms, fand sich im Harn, demnächst enthielt am meisten die Leber, mit der Galle zusammen etwa 0,3 = 2,4 %; erst dann folgt der Verdauungstractus mit seinem Inhalt zu 0,28, mit den verlorenen, nicht beträchtlichen Fäces wahrscheinlich zu höchstens 0,3 g Cr = 2,4 %. Auffallend ist, dass das Blut sich so schnell des Metalls entledigt hatte.

Aus diesen Analysen erhellt ohne Weiteres, dass die Nieren der hauptsächlichste Eliminationsweg sind, und dass erst nach ihnen in viel geringerem Masse derselben Function der Magendarmcanal und die Leber unterliegen. Bekanntlich ist beim Mangan gerade der Darm die Hauptausscheidungsstätte.

Von pathologisch-anatomischen Veränderungen, die bei dieser Vergiftung gefunden wurden, sind folgende zu erwähnen: am Endocard des linken Ventrikels viele Hämorrhagien, ebenso an den Pleuren.

---

[1]) Diese Lösung hat Dr. Zaleski zum Ausspülen der Organe als sehr brauchbar befunden, und dieselbe erwies sich auch bei diesem Versuche als recht gut.

An den oberen und unteren Partien der Dünndarmschleimhaut feine Ecchymosen, im mittleren Abschnitt blutig untermischter Inhalt. Das Blut, in nicht verschlossenen Glasgefässen aufbewahrt, gerann erst am 4. Tage. In einem Gefässe bestand die untere, 70 ccm einnehmende Partie aus dunkelrother deckfarbener Flüssigkeit, während oben eine klare tiefgrüne Schicht von 3 ccm darüberstand. Die Nieren waren in der Markschicht diffus grün gefärbt und durchweg entzündet.

Es mögen jetzt die Protokolle derjenigen Versuche folgen, welche es sich nicht lohnt, im Einzelnen zu besprechen, die aber doch wichtig genug sind, um hier abgedruckt zu werden.

IV. Protokolle der Versuche mit organischsaurem Chromoxydnatron.

1. Subcutane Vergiftungen.

Zur subcutanen Injection wurde mit Ausnahme der Versuche Nr. 9, 10 und 11 stets milchsaures Chromoxydnatrium benutzt. Die injicirten Mengen sind auf metallisches Chrom berechnet.

1.

Junges Kaninchen 550 g. Erhält am 1. Tage 3, am 2. Tage 1 Injection à 0,094 g Cr. Tod am 2. Tage. Gesammtdosis 0,38 g Cr.

Section: Am Magen und Darm keine auffälligen Veränderungen. Im Harn kein Albumin, kein Zucker, wenig Cylinder, einige Epithelzellen der Nierencanäle und etwas Chrom. Nieren trübe, leicht hyperämisch. Mikroskopischer Befund an den Nieren: Am Epithel der gewundenen Canälchen Schwellung, Trübung. Verlust der Zellcontouren, körniger Zerfall des Protoplasmas. Die Zellen erscheinen zum Lumen des Canälchens hin wie angefressen, stellenweise befindet sich nur ein schmaler Protoplasmasaum auf der Basalmembran. Die Kerne haben ihre Tinctionsfähigkeit grösstentheils verloren, stellenweise sind sie unsichtbar, stellenweise schwach gefärbt, sitzen an vielen Stellen nur noch locker in den zerfallenen Zellen, oder befinden sich schon frei im Lumen der Harncanälchen. In letzterer findet sich körniges trübes Exsudat. Die Glomeruli sind geschwellt; Exsudat in den Capselräumen. Blutgefässe sehr erweitert. In den geraden Canälchen geringe Trübung und schwächere Kernfärbung, am geringsten und kaum constatirbar ist die Veränderung in der Pyramidenspitze.

Bemerkung: Die mikroskopischen Untersuchungen wurden an in Alcohol gehärteten und mit Alauncarmin gefärbten Präparaten gemacht.

2.

Junges Kaninchen, 850 g. Erhält 4 Tage hindurch je 0,16 g Cr, am 5. Tage 0,32 g. Tod am 7. Tage. Gesammtdosis 0,96 g Cr. Intra vitam zunehmende Abmagerung.

Section: Magen und Darm nicht auffallend verändert.

Darminhalt flüssig, enthält Chrom. Im Harn Chrom, Albumin, kein Zucker, keine Cylinder. Nieren trübe, weich. Diffuse, hochgradige Schwellung, Trübung und körniger Zerfall an den Epithelien der gewundenen Canälchen, an den geraden Canälchen dieselben Veränderungen, aber in viel geringerem Grade. In den breiten Sammelröhren ist das Epithel sehr wenig afficirt, nur die Kerne sind blass. In der Rindensubstanz massenhaft theils granulirte, theils hyaline schollige Cylinder, in der Marksubstanz weniger. Hier sind sie so dick, dass sie das Epithel der Sammelröhren ganz platt drücken. Glomeruli geschwellt, in den Capselräumen körniges Exsudat.

3.

Junges Kaninchen, 780 g. Erhält an den ersten 4 Tagen je 0,02 g Cr, am 5. Tage 0,03, am 6. und 7. Tage je 0,3 g. Tod am 8. Tage. Gesammtdosis 0,7 g Cr.

Section: Bauchwandung grünlich. Magen und Darm blass. Inhalt dünnflüssig, grünlich. Im Harn Albumin, Chrom, keine Cylinder, kein Zucker. Nieren trübe und hyperämisch, nur das Mark blass. Epithelien der Rinde gequollen, structurlos, stellenweise zum Lumen hin wie angefressen. Kerne farblos; das Lumen der Canälchen mit trüben körnigen Massen und hellen granulirten Cylindern erfüllt, stellenweise ist es ganz aufgehoben und die Canälchen erscheinen in homogene schollige Stränge verwandelt. Je näher zur Nierenoberfläche, um so hochgradiger die Veränderungen, in der Grenzschicht sind sie schon sehr gering, und an den breiten Sammelröhren erscheint das Epithel normal. — In den Glomeruluscapseln körniges Exsudat. Erweiterte Blutgefässe, geringe interstitielle Zellinfiltration in den Pyramiden und der unteren Nierenkapsel.

4.

Junges Kaninchen, 1,11 Kilo. Tägliche Dosis 0,07—0,15 bis 0,30 g Cr; 12 Injectionen. Gesammtdosis 1,4 g Cr, Dauer 15 Tage. Abmagerung und Schwäche. Gewicht nach dem Tode 0,74 kg.

Section: Magen fast leer; seine Schleimhaut trübe, etwas geröthet und in der Gegend der Cardia mehrere kleine Ecchymosen. Gesammte Darmschleimhaut injicirt, an der Theilungsstelle der Schleimhautgefässe Hämorrhagien, spärlich im Duodenum, nach unten zum Ende des Ileums an Menge zunehmend. Im Harn Albumin, Chrom. Nieren vergrössert, weich, trübe. Epithelnecrose in den gewundenen und geraden Canälen, in ersteren hochgradriger; Epithel trübe, stellenweise glasig geschwollen, Zellcontouren geschwunden, Kerne nicht tinctionsfähig. Massenhaft theils glänzende, gelblich aussehende, theils helle, leicht körnige Cylinder in den Canälchen, besonders der Rinde. Schwellung der Glomeruli, starkes Capselexsudat. Geringe interstitielle Zellinfiltration.

5.

Erwachsenes Kaninchen, 1,55 kg. Tägliche Dosis 0,07 bis —0,15—0,30 g Cr. Gesammtdosis 1,6 g Cr, Zahl der Injectionen 11,

Dauer 15 Tage, Gewicht nach dem Tode 1,12 kg. Am vorletzten Tage sehr schwach, bleibt, auf die Seite gelegt, so liegen, wobei die Hinterbeine die grösste Schwäche zeigen. Stuhl in den letzten Tagen mit glasigem Schleim gemischt.

Section: An der Magenschleimhaut Epitheltrübung und theils mehr, theils weniger ausgedehnte oberflächliche Substanzverluste. Darm von normalem Blutreichthum. Im untersten Abschnitte des Ileums zahlreiche ansehnliche Ecchymosen. Peyer'sche Plaques und solitäre Follikel infiltrirt. Im Harn Albumin und Chrom, aber keine Cylinder. Nieren gross, weich, sehr blutreich. Hochgradige Epithelnecrose in den gewundenen Canälchen mit blassen und glänzenden Cylindern. Die Epithelerkrankung zieht sich bis in die Pyramidenspitzen, nur ist sie hier schwächer.

6.

Erwachsenes Kaninchen, 1,6 kg. Tägliche Dosis wie beim vorhergehenden. Dieselben Symptome, nur nicht die grosse Schwäche am vorletzten Tage. Tod am 15. Tage. Gewicht 1,45 kg.

Section: Magenschleimhaut besetzt mit vielen punktförmigen bis linsengrossen Hämorrhagien, theils frischeren, theils älteren Datums; auch ein Ulcus ist bereits vorhanden. Im Duodenum eine Ecchymose. Im Dünndarm finden sich letztere verstreut, aber überall. Nach unten werden sie zahlreicher. An einzelnen Darmpartien starke Gefässinjection, immer auf kleine Gebiete begrenzt. Derartige Partien finden sich im Verlauf des ganzen Dünndarms hier und da und nehmen nach unten an In- und Extensität zu. Starke Schwellung der Peyerschen Plaques und solitären Follikel, besonders in den unteren Partien. Im Dickdarm einige Ecchymosen. Lungen sehr blass. Nieren sehr weich, trübe, blutarm. Starke Epithelveränderung in der Rinde, in der Grenzschicht geringer, wenig in den geraden Canälchen, aber doch deutlich: Schwund der Zellgrenzen und Farblosigkeit der Kerne. Massenhaft glänzende Cylinder. Glomeruli geschwellt, Blutgefässe erweitert.

7.

Junges Kaninchen, 1,02 kg. Tägliche Dosis 0,07—0,15 bis 0,30—0,38 g Cr; Schwäche; gegen Ende Durchfall. Gesammtdosis 3,12 g Cr. Zahl der Injectionen 17, Tod am 21. Tage. Gewicht 0,92 kg.

Section: Magenschleimhaut trübe, im Fundus eine ältere Hämorrhagie. Darm im oberen Theil wenig injicirt, im unteren normaler Blutgehalt, aber geschwellte Follikel und Plaques, letztere auch im Blinddarm stark vergrössert. Im Inhalt des Dünndarms etwas Chrom, im Inhalt des Magens etwas weniger Chrom, in dem des Dickdarms nur Spuren von Chrom und im Blinddarminhalt gar kein Chrom nachweisbar. Blutcoagula aus dem Herzen enthalten ziemlich viel Chrom. Ein Theil der mit 3%iger Rohrzuckerlösung durchspülten Leber enthält Spuren von Chrom. Harn tiefgrün, enthält Albumin, viel Chrom, dunkle, granulirte und helle homogene Cylinder; Nieren

gross, weich, blutreich und durchweg sehr trübe. Hyaline Epitheldegeneration, am stärksten in der Rinde, am schwächsten in den Pyramiden. Viele glänzende Cylinder in Rinde und Mark. Die Zellen erscheinen gequollen, zu hyalinen Schollen verbacken. Kerne tinctionsfrei. Die Umwandlung des Epithels zu Cylindern lässt sich deutlich erkennen. Blutgefässe stark erweitert. Interstitielle Zelleninfiltration. Glomeruli geschwellt, Capselräume meist geschwunden, stellenweise sehr eng, in denselben körniges Exsudat.

8.

Junges Kaninchen, 730 g. Tägliche Dosis 0,03—0,07—0,15 g Cr. Gesammtdosis 1,5 g Cr. Zahl der Injectionen 18. Tod am 22. Tage. Gewicht 650 g. Intra vitam hochgradige Abmagerung, zunehmende Schwäche und in der letzten Zeit Durchfall. Am vorletzten Tage kann das Thier, auf die Seite gelegt, nur mit vieler Mühe sich aufrichten, wobei die Hinterbeine noch schwächer sind als die vorderen und nur kurze, unausgiebige Bewegungen machen. Am letzten Tage kann das Thier sich nicht mehr aus der Seitenlage aufrichten.

Section: Magenschleimhaut zeigt an mehreren Stellen Hämorrhagien, die nicht ganz frischen Datums sind, ferner trübes Epithel und mehr oder weniger ausgedehnte Substanzdefecte, flache Ulcera. Im Dünndarm vereinzelte Hämorrhagien und stellenweise Injection mehr in den unteren Partien. Daselbst auch die Peyer'schen Plaques stark geschwollen und grau gefärbt. Im Blinddarm am blinden Ende starke Schwellung der folliculären Apparate, sonst daselbst wie auch im Dickdarm nichts Besonderes. Im Inhalt des Dünn- sowie Dickdarms deutlich Chrom. Harn grünlich, leicht trübe, enthält Albumen und Chrom. Nieren blass, trübe, weich. Epitheldegeneration in der Rinde recht beträchtlich, in den geraden Canälchen gering. In den letzteren finden sich Cylinder, Zellendetritus, zerfallene Kerne etc. In den breiten Sammelröhren sind die Zellencontouren nicht mehr sichtbar, sondern nur blasse Kerne und etwas trübes Protoplasma. Glomeruli geschwellt. Interstitielle Zelleninfiltration.

9.

Junges Kaninchen, 700 g. Tägliche Dosis in den ersten 4 Tagen 0,01 g Cr, nahher 0,022 g Cr in Form von weinsaurem Chromoxydnatron (dieselbe Lösung wurde auch zu Versuch 10 und 11 gebraucht). In dem einige Male untersuchten Harn war kein Eiweiss nachweisbar. Abmagerung. Gesammtdosis 0,26 g Cr. Zahl der Injectionen 13, Tod am 23. Tage.

Section: An der vorderen Magenwand ein perforirendes Ulcus, welches aussen mit Blutcoagulis bedeckt ist, die mit der Leber verklebt sind. Darm im Allgemeinen anämisch, Inhalt dünnflüssig. In der Mitte des Dünndarms eine ca. 20 ccm lange stark injicirte Partie; diese enthält feste Kothballen, welchen Blut anhaftet. Im Dünndarminhalt Chrom. Im Harn keine Cylinder und kein Albumen. Nierencapsel leicht abziehbar, Grenzschicht blutreich, trübe. Starke interstitielle Zelleninfiltration, am reichlichsten im Mark. Epithelnecrose

geringen Grades in den gewundenen Canälchen. Epithelien der geraden Canälchen kaum afficirt. In den Glomeruluscapseln etwas körniges Exsudat, welches in Form kleiner Fetzen der Capselwand anhängt. Blutgefässe erweitert.

10.

Junges Kaninchen, 750 g. Tägliche Dosis wie beim vorigen. 19 Injectionen. Gesammtdosis 0,4 g Cr. Allmählige Kachexie und plötzlicher Tod am 30. Tage.

Section: Am Magen und Darm keine auffälligen Veränderungen. Im Harn Chrom, spärliche granulirte Cylinder, reichlich Epithelzellen, die sehr viel Aehnlichkeit mit denen des Nierenbeckens haben: dreieckige, geschwänzte etc. Zellen, theils einzeln, theils zusammenhängend. Weisse Blutkörperchen in recht beträchtlicher Menge, stellenweise zu kleinen Klumpen zusammengeballt. Nierenoberfläche glatt, Capsel leicht abziehbar, Grenzschicht blutreich, aber kaum mehr als normal, das Gewebe etwas trübe. — Starke interstitielle Zelleninfiltration. Epithelien der Rinde trübe, Zellencontouren geschwunden, Kerne blass. Zellen stellenweise glasig geschwollen, stellenweise erscheinen sie wie angefressen. Im Lumen des Canälchens Detritusmassen. In den Glomeruluscapseln etwas körniges Exsudat. Das Epithel der breiten geraden Canäle intact, das der schmalen trübe.

11.

Junges Kaninchen, 740 g. Tägliche Dosis wie bei beiden vorigen. 19 Injectionen. Gesammtdosis 0,4 g Cr. Starke Abmagerung. Tod am 31. Tage in hockender Stellung in der Ecke des Käfigs.

Section: Darm blass, wenig Inhalt. Im Harn Epithelzellen, etwas Albumen und Chrom. Nieren trübe. Epithelnecrose an den gewundenen Canälchen. Zellgrenzen geschwunden; Kerne nicht färbbar. Epithelien der geraden Canälchen normal. In den Glomeruluscapseln etwas Exsudat.

12.

Pudelhündin, 13,5 g. Vergiftet wie die Thiere aller folgenden Versuche mit milchsaurem Chromoxydnatron. Tägliche Dosis steigend von 0,03—0,2—0,5 g Cr pro die. Allmählige Abmagerung. Appetit in den letzten 3 Tagen sehr gering. Eine Woche vor dem Tode werden 2 Junge geboren, offenbar Frühgeburten. Das eine stirbt gleich, das andere am nächsten Tage, die Mutter hat fast gar keine Milch. Tod am 20. Tage. Gewicht 9,65 kg. Anzahl der Injectionen 15; Gesammtdosis 3,02 g Cr.

Section: Magenschleimhaut trübe, zum Pylorus hin geröthet und mit einigen Ecchymosen besetzt. Im Duodenum ein Geschwür. In den oberen Darmpartien diffuse Hyperämie, Schwellung und Trübung der Schleimhaut. Die Follikel und Peyer'schen Plaques sind geschwellt und graugrün gefärbt, dabei letztere fast alle ulcerirt, je weiter nach unten, um so tiefere Geschwüre mit gerötheten er-

höhten Rändern und unebenem Grunde finden sich. Die letzte Partie des Ileum, ca. 20 cm vor der Ileocöcalklappe beginnend, graugrün verfärbt, was von ebenso gefärbten, ganz dicht stehenden Follikeln herrührt, die zum Theil ulcerirt sind. Im Blinddarm verfärbte geschwellte Follikel. Im Dickdarm dasselbe. Die Schleimhaut ist im ganzen Darmtractus trübe, im oberen Theil hyperämisch, im unteren, von der Mitte anfangend, mit Ecchymosen reichlich besetzt. Nierencapsel schwer ablösbar, an einzelnen Stellen durch Bindegewebsfäden mit dem Nierenparenchym verbunden, an anderen Stellen reissen sogar Parenchymfetzen beim Lösen der Capsel ab. Mark trübe, Rinde stark gelb gestreift. Im Harn kein Albumen, keine Cylinder, kein Chrom. Seit der letzten Injection waren $2^1/_2$ Tage vergangen.

13.

Hund, 10,65 kg. Tägliche Dosis 0,06—0,2—0,5 g Cr. Allmählige Abmagerung, Appetit bis auf den letzten Tag, an welchem das Thier fast nichts geniesst, ganz gut erhalten. Im Harn, der einige Tage vor dem Tode gelassen wird, kein Albumen, keine Cylinder, kein Zucker, aber viel Chrom. Tod am 22. Tage. Gewicht 7,3 kg, Zahl der Injectionen 17; gesammte Dosis 3,12 g Cr.

Section: Magenschleimhaut trübe, geschwellt, in Falten gewulstet, zum Pylorus hin geröthet und an mehreren Stellen mit Ecchymosen besetzt. Im Duodenum viele kleine Hämorrhagien. Ebenso im Dünndarm, in der Mitte desselben beginnend, nach unten reichlicher werdend, am dichtesten vor der Ileocöcalklappe. Im Rectum vielfache Hämorrhagien. Dieselben bestehen aus ganz kleinen Blutextravasaten, die zu fingerkuppengrossen Gruppen aggregirt sind. Letztere stehen bald dichter, bald weiter von einander entfernt. Im Blinddarm Schwellung und grüngraue Färbung der Follikel. Im Dickdarm ein flaches Geschwür von Erbsengrösse. Nieren: Mark trübe, Rinde leicht grau gestreift, Capsel schwer ablösbar. An den übrigen Organen keine auffallenden Veränderungen.

14.

Junger Pudel, 7,4 kg. Tägliche Dosis 0,03—0,06—0,2—0,35 bis 0,45—0,65 g Cr. Ausser geringer Abmagerung ist bei ihm lange Zeit hindurch nichts Krankhaftes wahrzunehmen. In den letzten 12 Tagen bekommt das Thier so viel subcutan injicirt, dass der erste nach jeder Injection gelassene Harn tiefgrün ist, der zweite nur eine leicht grünliche Färbung hat. In dieser Zeit ist im Harn auch Eiweiss vorhanden. Am letzten Tage ist der Hund so schwach, dass er ganz stumpf daliegt und nicht mehr auf äussere Reize reagirt. Tod am 55. Tage. Gewicht 5,65 kg. Zahl der Injectionen 40; gesammte Dosis 7,65 g Cr.

Section: Blut himbeerfarben, das Serum in dünner Schicht graugelb. Mikroskopisch lässt sich fast vollkommener Schwund der weissen Blutkörperchen constatiren; die rothen sind orangeroth gefärbt, gequollen und mit den Rändern verklebt. Herz: Endocardium trübe; besonders stark ist die Endocarditis an den Atrioventricularklappen

und der Herzspitze, namentlich rechts. Musculatur schlaff, das Herz prall gefüllt mit Gerinnseln, welche der ganzen Herzwand, besonders an den Klappen fest anhängen und daselbst bereits organische Verbindungen eingegangen sind, so dass sie in Fetzen abgerissen werden müssen. Lungen sehr blass, von grauer Farbe, theilweise splenisirt, schwimmen noch im Wasser, enthalten aber sehr wenig Luft. Leber blutreich; beim Einschneiden quillt flüssiges, himbeerfarbiges Blut aus den Gefässen; Zeichnung der Läppchen undeutlich. Milz grau aussehend, Capsel verdickt. Pancreas blutarm, Läppchen nicht deutlich zu erkennen. Nieren: die Capsel lässt sich nicht ablösen; starke Streifung und Verbreiterung der Rinde, Verfettung, Trübung und Blässe der Marksubstanz. Magen- und Darmschleimhaut in toto mit einem Belag überzogen, der sich nur unter Bildung von Substanzdefecten von der Schleimhaut entfernen lässt (croupös-diphtheritischer Process). In der Pars pylorica mehrere Hämorrhagien und einige Geschwüre, deren Boden mit Ecchymosen besetzt ist. Im obersten Dünndarmabschnitt und im Dickdarm reichliche Hämorrhagien, im Blinddarm finden sie sich spärlich; im ganzen Dünndarm ovale hellrothviolette durchschimmernde Flecke, von der Form und Grösse der Peyer'schen Plaques. In der Inguinalgegend vier grosse geschwellte, grünlich gefärbte Lymphdrüsen.

15.

Igel, 0,5 kg. Tägliche Dosis 0,03—0,16 g Cr. Vor dem Tode grosse Schwäche. Tod am 7. Tage. Zahl der Injectionen 5; gesammte Dosis 0,33 g Cr.

Section: Am Darm Invagination mit Prolaps. Ein ca. 15 cm langes Stück ist invaginirt, blauroth gefärbt; nach oben nimmt die Hyperämie ab und verliert sich in der Mitte des Dünndarms. In der Magenschleimhaut viele kleine Ecchymosen. Nieren stark hyperämisch, Harn klar, tiefgrün, enthält keine Cylinder, aber viel Chrom und Albumin.

16.

Junge Katze, 1,41 kg. Tägliche Dosis 0,03—0,06—0,32 bis 0,64 g Cr. Tod am 9. Tage. Zahl der Injectionen 8; gesammte Dosis 1,3 g Cr.

Section: Magen und Darm blass, Inhalt hellgrau, flüssig, enthält deutlich Chrom. Bauchwandungen, ja selbst die Musculatur derselben durchweg grünlich. Nieren trübe, dunkel, fettig. Harn etwas trübe, grünlich, enthält keinen Zucker, keine Cylinder, viel Chrom und Albumin.

17.

Junge Katze, 1,2 kg. Wie bei der vorigen Kachexie, Appetitverlust und Abmagerung. Tägliche Dosis 0,03—0,06—0,32—0,64 g Cr. Tod am 10. Tage. Zahl der Injectionen 8; gesammte Dosis 1,3 g Cr.

Section: Am Magen und Darm nichts Besonderes; Inhalt be-

steht aus wenig grauer Flüssigkeit, welche Chrom enthält. Nieren fettig, dunkel, trübe. Harn enthält keinen Zucker, keine Cylinder, wohl aber Albumin und Chrom.

18.

Junges, fast ausgewachsenes Huhn. Tägliche Dosis 0,03—0,06—0,16 g Cr. Hochgradige Abmagerung, Schwäche, gegen Ende Durchfall; Anämie: der Kamm erscheint wachsgelb. Tod am 31. Tage. Zahl der Injectionen 24; gesammte Dosis 1,4 g Cr.

Section: Im oberen Theil des Dünndarms Hyperämie in den Zotten, bald abnehmend; dann ist der Darm eine Strecke ganz blass und am unteren Ende vor der Einmündung der Blinddärme und im Rectum finden sich reichliche Hämorrhagien. Ebenso in den Blinddärmen, woselbst auch noch die Schleimhaut von unzähligen graugrünen Punkten durchsetzt ist, die zum blinden Ende hin immer dichter werden. Der Blinddarminhalt enthält Chrom. — Nieren blass, dick.

19.

Huhn, 1,2 kg. Tägliche Dosis 0,03—0,06—0,16 g Cr. Abmagerung. Nachdem das Huhn während 31 Tage 25 Injectionen, im Ganzen 1,3 g Cr, erhalten hat, werden die Injectionen eingestellt und das Thier gut gefüttert, um zu sehen, ob es sich erholen wird. Gewicht jetzt nur noch 1,02 kg. Nach einem Monat beträgt das Gewicht 1,08 kg und das Thier scheint sich ganz wohl zu fühlen. Es wird geschlachtet.

Section: Darm etwas hyperämisch, einzelne Ecchymosen im mittleren Theil, etwas zahlreicher im untersten Ileum kurz vor der Ileocöcalklappe, ebenso einige Hämorrhagien im Rectum und in den Blinddärmen. Ausserdem im unteren Abschnitt des Dünndarms in Ausheilung begriffene Substanzdefecte, mit gut granulirendem Grunde, entsprechend der Form und Grösse der Peyer'schen Plaques.

20.

Huhn. Tägliche Dosis 0,03—0,06—0,15 g Cr. Hochgradige Abmagerung und Schwäche, gegen Ende Durchfall. Tod am 41. Tage. Zahl der Injectionen 35; Gesammtdosis 1,85 g Cr.

Section: Im Oesophagus, Kropf und besonders im Vormagen sind die solitären Follikel geschwellt und hellgrau. Keine Hyperämie an diesen Theilen. Im Dünndarm einzelne Hämorrhagien; die beiden Blinddärme, besonders zum blinden Ende hin stark injicirt, hyperämisch und mit zahllosen Ecchymosen besetzt. Die Peyer'schen Plaques im unteren Darmtheil geschwollen. Im Dickdarm nichts Besonderes. Nieren gross, blutreich.

2. Vergiftungen per os.

Das Chrom wurde stets in Form von milchsaurem Chromoxydnatron mit Milch gemischt dem Thiere mittelst der Schlundsonde beigebracht.

21.

Junges Kaninchen, 1,2 kg. Es erhält täglich 0,05 g Cr in Form von milchsaurem Chromoxydnatrium (neutrale Lösung) in ca. 20 ccm Milch. Nachdem es in 22 Tagen 17 solche Gaben erhalten, im Ganzen also 0,85 g Cr, wird es mit Chloroform getödtet. Gewicht jetzt 1,01 kg.

Section: Die Magenschleimhaut mit einem trüben, ziemlich dicken Belag überkleidet, welcher sich leicht abziehen lässt, nur in der Regio pylorica fester anhaftet und von der Schleimhaut untrennbar ist. Sonst keine Entzündungserscheinungen, ausser leichter Röthung der entblössten Partien. Der Mageninhalt reagirt und riecht sauer. Im Darm einige Hämorrhagien und Schwellung der folliculären Apparate. Nieren leicht getrübt. In der Leber Chrom.

22.

Junges Kaninchen, 1,05 kg, bei der Section 0,99 kg. Behandlung ganz wie beim vorigen (Nr. 21).

Section: Magen und Darm ganz wie bei Nr. 21, nur sind die folliculären Apparate im unteren Darmtheile besonders stark geschwellt, daselbst auch deutliche Injection und Hämorrhagien. Nieren leicht trübe, in der Leber Chrom.

23.

Junges Kaninchen, 1,13 kg, beim Tode 1,09 kg. Behandlung wie bei Nr. 21 und 22.

Section: Magenbefund ebenso. Am Darm die folliculären Apparate geschwollen, graugrün gefärbt und zum Theil ulcerirt, die unteren Darmpartien injicirt. Nieren trübe. In der Leber Chrom.

24.

Junges Kaninchen, 880 g, beim Tode 835 g. Tägliche Dosis 0,07 g Cr; so 14mal. Gesammtdosis 0,98 g Cr. Am 22. Tage getödtet.

Section: Magenschleimhaut trübe, lässt eine dicke schleierartige Membran abziehen. Am Dünndarm viele Ecchymosen, in den unteren Partien zahlreicher. Nieren trübe.

25.

Kaninchen, 1,23 kg. Tägliche Dosis die ersten 17 Tage 0,15 g Cr, dann 4 Tage 0,12 g Cr, dann 4 Tage 0,64 g Cr. Das Thier wird am 29. Tage getödtet. Gesammtdosis 4,6 g Cr.

Section: Magenschleimhaut in der Gegend der kleinen Curvatur mässig hyperämisch, mit einem trüben, weissen schleierartigen Belag bedeckt, der an einzelnen Stellen dicker, an anderen dünner ist. Die mikroskopische Untersuchung erweist Verfettung und Veränderung der Epithelien. Mageninhalt sauer. Am Anfange des

Duodenums eine entzündliche Anschwellung in der Schleimhaut. Nieren trübe, in der Rinde Streifung, Marksubstanz geröthet, an einzelnen Stellen stärker.

26.

Kaninchen, 1,32 kg. Tägliche Dosis 0,12—0,15—0,66 g Cr in 35—50 ccm Milch, wie bei Nr. 25. Stirbt am 31. Tage.

Section: Nieren von normaler Grösse, zeigen eine frische parenchymatöse Nephritis leichten Grades. In der Milz Chrom.

27.

Kaninchen, 1,95 kg. Tägliche Dosis wie bei Nr. 26, nur zwei Tage länger 0,64 und 0,48 g Cr. Stirbt am 33. Tage.

Section: Magen sehr klein, wenig fester Inhalt. Die Schleimhaut auf der Höhe der Falten necrotisch, ohne dass deutliche Hyperämie in der Umgebung ist. Im Duodenum ein erbsengrosser geschwollener Follikel mit Hämorrhagien, der Dünndarm von normalem Blutgehalt, vielleicht etwas blutreich, die Peyer'schen Drüsenhaufen geschwollen und pigmentirt. Die Leber enthält Spuren von Chrom. Die linke Niere ist eine alte Schrumpfniere, die rechte ist vergrössert und zeigt parenchymatöse Nephritis. Harn trübe, enthält Epithelzellen einzeln und in Fetzen, ferner Chrom, aber keinen Zucker.

28.

Hund, 6,58 kg. Tägliche Dosis 0,05 g Cr in ca. 30—40 ccm Milch. Befinden stets gut. Wird am 24. Tage mit Curare getödtet. Gaben 17. Gesammtdosis 0,85 g Cr.

Section: Blut himbeerfarben, aber nicht so ausgesprochen, wie im Versuch Nr. 14. Am frischen Blute fällt bei mikroskopischer Betrachtung ein fast vollständiges Fehlen der weissen Blutkörperchen auf, während die rothen gequollen und an einander gelagert sind. Herz: am Rande der Atrioventricular- und Aortenklappe fibrinöse Endocarditis. Lungen blass, grau, wenig lufthaltig. Leber blutreich; Milz: Capsel uneben, geschrumpft. Nieren blutreich und trübe. Der Magen enthält wenig schleimige Flüssigkeit, ist stark hyperämisch, die Schleimhaut trübe. Am Darm im oberen Theile ausgedehnte zahlreiche Hämorrhagien; nach unten zu nehmen dieselben an Menge ab, im Dickdarm treten sie wieder, wenn auch nur als kleine Punkte, etwas zahlreicher auf. Die Schleimhaut des ganzen Tractus trübe geschwellt, mit blassrothen Flecken besetzt.

29.

Hund, 4,6 kg. Tägliche Dosis an den ersten 4 Tagen 0,15 g Cr, dann 3 Tage 0,8 g Cr, dann 2 Tage 0,65 g Cr. In den letzten 17 Tagen erhält der Hund kein Chrom mehr. Abmagerung, Appetitlosigkeit, Durchfall, eiterige Conjunctivitis. Der Harn enthält auch

noch nach der letzten Chromgabe Chrom, aber kein Eiweiss und keine Cylinder. Tod am 26. Tage. Zahl der Gaben 9. Gesammtdosis 4,3 g Cr. Körpergewicht jetzt nur noch 3 kg.

Section: Magenschleimhaut in der Gegend der kleinen Curvatur leicht geröthet, daselbst grössere und kleinere Hämorrhagien, ebenso an der Pars pylorica viele kleine Blutextravasate, welche der Schleimhaut ein fast diffus schmutzigbraunes Aussehen geben. Dünndarmschleimhaut überall trübe, Peyer'sche Plaques theils geschwellt, theils ulcerirt. Im oberen Theil geringe Hyperämie, im unteren Ecchymosen, welche nach unten zunehmen und kurz vor der Ileocöcalklappe am stärksten sind. Die letzten 20 cm des Ileums sind dicht besät mit kleinen, grünlichen Punkten, welche pigmentirten Follikeln entsprechen. Im Blinddarm viele geschwellte und ulcerirte Follikel von circa Linsengrösse, als graugrüne Ringe imponirend, im Centrum hell oder ulcerirt. Im ganzen Dickdarm ebensolche eigenartig gezeichnete Follikel, nur etwas weiter auseinanderstehend, zum Anus hin reichlicher werdend. Der Inhalt des Dünn- und Dickdarms stark blutuntermischt, d. h. mit älterem, verändertem, schwarzem Blut. Nieren: Rinde gestreift, Mark blass trübe, Capsel schwer abziehbar. In der Harnblase am Blasenhalse einige kleine Hämorrhagien.

30.

Junger Hund, 7,3 kg. Die ersten 9 Tage ebenso vergiftet wie der vorige (Nr. 29). Der Hund fühlt sich nachher ganz wohl und bekommt nach 6tägiger Pause täglich 0,05 g Cr. Er ist bis zum Ende noch immer munter und hat guten Appetit. Getödtet am 31. Tage. Gewicht 7,2 kg; Gesammtdosis 4,8 g Cr.

Section: Magen hyperämisch mit zahlreichen Ecchymosen. Am Dünndarm die gesammte Schleimhaut geschwellt, im oberen Theil hyperämisch, ungefähr in der Mitte des Darms eine grössere Ecchymose. Die Peyer'schen Plaques stark geschwollen und meist ulcerirt; je mehr nach unten, um so hochgradiger beide Processe. Im unteren Abschnitt des Ileums ein ca. 10 cm langes, 3 cm breites, nach beiden Enden schmal ablaufendes Geschwür, mit stark infiltrirtem Boden und geschwellten Rändern. Ein noch grösseres nimmt den ganzen letzten Abschnitt des Ileums ein, von der Ileocöcalklappe bis etwa 30 cm hinauf, an der Klappe fast die ganze Breite des Darms ausmachend und nach oben sich verjüngend. Im Dickdarm und Blinddarm nichts Besonderes. Nieren trübe, Capsel schwer ablösbar.

31.

Junger Hase, 1,07 kg. Am 1. und 2. Tage 0,1 Cr, am 3. Tage 0,05 g Cr. Tod am 3. Tage. Gesammtdosis 0,25 g Cr.

Section: Magen in der Gegend der kleinen Curvatur hyperämisch. Epithel an der ganzen Magenschleimhaut trübe und leicht abziehbar. Auf der Höhe mehrerer Falten ist es bereits abgestossen, und daselbst finden sich Defecte. Im Fundus mehrere Hämorrhagien. Der gesammte Darm ist injicirt und hyperämisch; in den oberen

Partien sogar blutiggefärbter Inhalt, daselbst auch viele kleine Ecchymosen; in den unteren Partien fehlen diese, dagegen sind dort die Peyer'schen Plaques geschwellt. Nieren hyperämisch, etwas trübe im Mark. Im Harn Chrom.

32.

Junges Huhn, wie die folgenden, fast ausgewachsen. Erhält Pillen à 0,015 g Cr, in Form von weinsaurem Chromoxydnatron. Dieselben Pillen bekommen auch die Hühner der folgenden Versuche. An den beiden ersten Tagen je 5 Pillen, am 3. Tage 8 Pillen, am 4. Tage stirbt es. Gesammtdosis 0,27 g Cr.

Section: Im unteren Darmabschnitt zahlreiche punktförmige Hämorrhagien, welche stellenweise zu grösseren Gruppen aggregirt sind.

33.

Junges Huhn. Dosis wie beim vorigen. Tod am 4. Tage.

Section: Befund derselbe, nur sind die Erscheinungen weniger stark.

34.

Junges Huhn. Dosis in den ersten 3 Tagen wie bei den beiden vorigen, darauf täglich 4 Pillen = 0,06 g Cr, und die beiden letzten Male 5 Pillen = 0,075 g Cr. Tod am 17. Tage. Gesammtdosis 0,78 g Cr. Hochgradige Abmagerung und zunehmende Schwäche. In den letzten 2 Tagen, wo das Huhn kein Chrom mehr erhält, ist es so schwach, dass es sich nicht von selbst auf die Beine erheben kann, und aufgehoben kaum stehen kann und beim leisesten Stosse hinfällt. Am letzten Tage so gut wie ganz gelähmt. Eine um diese Zeit aus dem Kamme entnommene Blutprobe ergiebt bei mikroskopischer Untersuchung keine groben Veränderungen.

Section: Dünndarm im oberen Theile hyperämisch, im unteren Theile einzelne punktförmige Hämorrhagien, in den Blinddärmen sind dieselben etwas reichlicher. Nieren weich, morsch. Das Herz contrahirt sich auf mechanischen Reiz noch 1/4 Stunde nach dem Tode.

35.

Junges Huhn. Die beiden ersten Tage je 0,06 g Cr, die beiden nächsten Tage je 0,075 g Cr. Am 5. Tage Tod unter Lähmungserscheinungen. Gesammtdosis 0,25 g Cr.

Section: Im Darm spärliche kleine Ecchymosen.

36.

Junges Huhn. Die ersten 4 Tage erhält es je 0,06 g Cr, die beiden nächsten Tage je 0,075 g Cr. Am 6. Tage eintretende Schwäche und Mattigkeit, am 9. Tage der Tod.

Section: Im Oesophagus gleich oberhalb der Cardia und im Rectum je eine grössere Gruppe von Ecchymosen. Sonst keine auffälligen Veränderungen.

V. Die Chromsäurevergiftung.

Ueber diese Vergiftung liegen schon viele Beobachtungen an Menschen und Thieren vor, so dass Pander sich damit begnügen durfte, die tödtliche Dose für einige Thierarten zu studiren und die Vergiftungserscheinungen mit denen der Chromoxydvergiftung zu vergleichen. Experimentell ist die Chromatvergiftung durch Gmelin, Orfila, Berndt[1]), Ducatel[2]), Jacobson[3]), Zablotzky, Jaillard[4]), E. Pelikan[5]), John Priestley[6]), Husemann, Rousseau[7]) und andere studirt worden, so dass hinsichtlich der Symptomatologie von Pander nichts wesentlich Neues hinzugefunden werden konnte.

1. Die Chromatvergiftung am Thier.

Die Chromatvergiftung verläuft sehr ähnlich, gleichgültig, ob man per os oder subcutan das Gift applicirt. Zu nachstehenden Versuchen wurde es immer subcutan angewandt, weil bei dem stets auf die stomachale Application folgenden Erbrechen natürlich ein unberechenbarer Theil wieder nach aussen entleert wird. Trotzdem sind die tödtlichen Dosen selbst bei ein und derselben Thierart sehr schwankend, so dass man Durchnittszahlen aus möglichst vielen Versuchen nehmen muss, wenn man die letalen Dosen einigermassen richtig bestimmen will. Nachstehende zwei Tabellen zeigen zugleich den ungeheuren Unterschied der Giftigkeit der Chromat- und der Chromoxydverbindungen. In beiden Tabellen ist die Giftmenge des Vergleichs halber auf metallisches Chrom berechnet.

Subcutane Vergiftung mit chromsauren Salzen.

Thierspecies.	Gewicht des Thieres in kg.	Präparat.	Tödtliche Gesammtdosis von Chrom		Lebensdauer in Tagen.	Anzahl der Injectionen.
			absolut.	pro Kilo.		
Meerschweinchen	0,52	Kal. bichr.	0,0020	0,005	1/4	1
Meerschweinchen	0,70	Nat. bichr.	0,0060	0,009	1	1
Meerschweinchen	0,64	Kal. trichr.	0,0070	0,010	4	3
Meerschweinchen	0,80	Kal. bichr.	0,0090	0,011	2	2
Thurmfalke	0,35	„ „	0,0040	0,011	1	1
Hund	6,00	„ „	0,0700	0,012	1	1
Thurmfalke	0,38	„ „	0,0060	0,018	1	2
Hund	2,30	„ „	0,0500	0,022	9	2
Meerschweinchen	0,80	Amm. bichr.	0,0260	0,032	2	3
Frosch	0,03	Kal. bichr.	0,0025	0,075	3—7	1—4

[1]) A. Berndt, Sprottaviensis. Dissert. inaug. toxicologica de nonnullis chromii praeparatis. Vratislav. 1837.
[2]) Journ. of the Philosophic College of Pharmacy, Jan. 1834, Nr. 4.
[3]) Arch. génér. de Méd. 1833; Bullet. gén. de Thérap. VI, 1834.
[4]) Gaz. des hôp. 1853, Nr. 76 u. 80; Gaz. méd. de Strasbourg 1861, Nr. 4, p. 68; Thèse de Paris (école de pharmacie) 1853.
[5]) Medic. Zeitung für Russland 1854; abgedruckt in Pelikan's Beitr. z. ger. Medicin, Toxikologie u. Pharmakodynamik; Würzburg 1858, p. 27.
[6]) Journ. of Anat. and Physiol. XI, 1877, p. 285.
[7]) cf. das Citat auf p. 1.

Subcutane Vergiftungen mit Chromoxyddoppelsalzen.

Thierspecies.	Gewicht des Thieres in kg.	Präparat.	Tödtliche Gesammtdosis von Chrom		Lebensdauer in Tagen.	Anzahl der Injectionen.
			absolut.	pro Kilo.		
Hund	13,50	milchsaures Chromoxydnatron	3,02	0,22	20	15
Hund	10,65	„ „	3,12	0,29	22	17
Kaninchen	0,70	weinsaures Chromoxydnatron	0,26	0,37	23	13
Kaninchen	0,74	„ „	0,40	0,54	30	19
Kaninchen	0,73	„ „	0,40	0,55	30	19
Igel	0,50	milchsaures Chromoxydnatron	0,33	0,66	7	5
Kaninchen	0,55	„ „	0,38	0,69	2	2
Katze	1,40	„ „	1,30	0,93	9	8
Kaninchen	0,74	„ „	0,70	0,95	7	7
Hund	7,40	„ „	7,65	1,02	56	40
Kaninchen	1,55	„ „	1,60	1,03	15	11
Kaninchen	1,60	„ „	1,70	1,06	15	11
Katze	1,20	„ „	1,30	1,08	10	8
Huhn	1,25	„ „	1,40	1,12	31	24
Kaninchen	0,85	„ „	0,98	1,15	6	5
Kaninchen	1,11	„ „	1,40	1,27	15	11
Huhn	1,20	„ „	1,85	1,56	41	35
Kaninchen	0,73	„ „	1,50	2,05	22	18
Kaninchen	1,02	„ „	3,12	3,05	21	17
Frosch	0,03	„ „	0,02	0,60	7—15	6—11

Der Durchschnitt aller Versuche ergab, dass die letale Dose pro Kilogramm Thier beträgt für Chromate 0,060—0,090 beim Frosch und 0,005—0,030 beim Warmblüter, und für Chromoxydverbindungen 0,450—0,750 beim Frosch und 0,500—3,000 beim Warmblüter. Beim Frosch sind also die chromsauren Salze nur achtmal giftiger als die Chromoxyddoppelsalze, beim Warmblüter aber hundertmal, wie schon Rousseau ganz richtig angegeben hat. Es ist leicht erklärlich, dass bei dem trägen Stoffwechsel des Frosches die prononcirte Giftigkeit der Chromate nur wenig zum Ausdruck kommt, denn das Typische der Chromsäurevergiftung gegenüber der Chromoxydvergiftung besteht eben in dem acuten Verlaufe der ersteren, während letztere immer chronisch ist.

Die Symptome gleichen der Art nach den bei der Chromoxydvergiftung genannten, nur sind sie viel intensiver, so dass die Magendarmerscheinungen geradezu den Eindruck der Cholera machen können. Nur bei der Anwendung des nur langsam zur Resorption kommenden Bleichromats ist der Verlauf der Vergiftung naturgemäss ein chronischer[1]). Auch Krämpfe sind bei der Vergiftung mit leicht löslichen Chromaten von verschiedenen Beobachtern notirt. Das Blut anlangend will Priestley Methämoglobinbildung gefunden haben; doch tritt diese bei kleinen Gaben nicht in

[1]) Dass das Bleichromat keineswegs unresorbirbar und daher ungiftig ist, hat neuerdings John Marshall (Therap. Gazette 1888, Nr. 2, p. 93) an Thieren gezeigt. Wir werden unten sehen, dass sogar schon tödtliche Vergiftungen von Menschen dadurch zu Stande gekommen sind.

den Vordergrund und bedingt nicht etwa den Tod. Die Verhältnisse des Blutdrucks anlangend ergiebt nachstehender Versuch alles Wesentliche.

Blutdruckversuch mit Kaliumbichromat. Hund von 4,15 kg. Manometer in der Carotis; Injection in die V. metatarsea.

Zeit.	Injection von Kal. bichr.	Druck in mm Hg.	Puls in 1/3 Min.	Resp. in 1/2 Min.	Bemerkungen.
11′ 30″	—	140—180	40	5	Respiration regelmässig. Puls schnell.
11′ 35″	0,005	120—180	60	6	
11′ 45″	0,005	120—180	58	7	
11′ 55″	—	150	44	5	Gerinnung im Manometerrohr.
12′ 20″	—	120—160	34	10	
12′ 25″	0,005	120—180	38	8	Respiration beschleunigt.
12′ 35″	0,005	130	—	—	Gerinnung im Manometerrohr.
1′ 15″	0,005	Im Ganzen unverändert.	—	23	
1′ 45″	0,005		62	3	
2′ 0″	—		52	3	Puls unregelmässig. Respiration aussetzend.
2′ 45″	0,005		48	23	
2′ 55″	0,005		—	23	
3′ 15″	0,005		61	18	
3′ 35″	0,005		67	17	Puls wieder regelmässig.
4′ 0″	0,005		67	25	
4′ 15″	0,005		57	6	
4′ 30″	0,005		62	—	
4′ 40″	0,005		59	29	
4′ 50″	0,010		52	22	
5′ 0″	0,010		—	—	
5′ 10″	0,010		—	—	
5′ 20″	0,010		53	24	Benommenheit tritt ein.
5′ 35″	0,010		71	4	
5′ 50″	0,010		—	—	
6′ 5″	0,020	120—140	—	—	
6′ 25″	0,020	140	60	3	
6′ 30″	0,020	160—180	74	4	Respiration unregelmässig, bald langsam, bald schnell.
6′ 40″	—	140—160	54	—	Puls regelmässig, etwas beschleunigt.
6′ 46″	0,020	—	64	6	Gerinnung im Manometerrohr.

Um 7 Uhr wurde der Hund getödtet durch Verblutung. Das Blut, welches schon während des Versuches grosse Neigung zur Gerinnung zeigte, gerann nach wenigen Minuten. Der Versuch hatte 7½ Stunden gedauert, während welcher Zeit dem Thiere 0,21 Kali bichromicum einverleibt waren. Nach Jaillard sind 0,25 Kali bichromicum sicher tödtend; nach Gergens[1]) genügen 0,12—0,18 Kali bichromicum bei subcutaner Injection zur Tödtung eines Hundes von mittlerer Grösse.

Auch hier sehen wir wie beim milchsauren Chromoxydnatron keinen wesentlichen Einfluss auf das Blutgefässsystem; der Puls blieb bis zuletzt gut und regelmässig (abgesehen von ganz geringen

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 6, 1877, p. 148.

intercurrenten Schwankungen, die auch durch andere Umstände beim Experiment bewirkt sein können), auch noch als die Respiration und das Centralnervensystem bereits deutlich afficirt waren. Das Herz schlug noch eine Zeit lang nach dem Aufhören der Athmung. Die Respiration wurde gegen Ende des Versuchs sehr unregelmässig und war dazwischen sehr erschwert, so dass man den Eindruck von Dyspnoë gewann. Ein Einfluss dieses Chrompräparates auf die Athmung liess sich jedenfalls erkennen, und es ist auch von den Autoren, die über Chromsäurevergiftung berichtet haben, meist eines erschwerten, stertorösen Athmens Erwähnung gethan worden. Es ist diese Wirkung wohl nicht dem Chrom als solchem zuzuschreiben, sondern der Vergiftung mit einer hochoxydirten Säure.

Die Section dieses Hundes ergab dieselben Resultate, wie sie bereits früher constatirt sind, doch führe ich hier in Kürze das Wichtigste an, um einen Vergleich mit der Chromoxydvergiftung an derselben Thierart machen zu können. Am Peri- und Endocardium zahlreiche Hämorrhagien, frische Endocarditis an den Atrioventricularklappen. Der Magen in der Gegend der kleinen Curvatur hyperämisch, mit mehreren Ecchymosen besetzt. Im Dünndarm sind die oberen Partien hyperämisch und mit sehr reichlichen punktförmigen Hämorrhagien wie besäet; in der Mitte des Darms werden diese spärlicher, nach unten aber wieder reichlicher und am dichtesten sind sie im untersten etwa 15 cm langen Theil vor der Ileocöcalklappe. Die Follikel des Dünndarms, sowie des Blinddarms sind geschwellt, glasig, durchscheinend, prominent. Im Inhalt des Magens und Darms konnte direct Chromsäure nachgewiesen werden. Die Hämorrhagien stehen also offenbar mit der Ausscheidung im Zusammenhange. Die Blasenschleimhaut zeigte leichte Injection, sowie zwei kleine Hämorrhagien.

Oben ist schon mehrere Male hingewiesen worden auf einen Unterschied in der Wirkungsweise der beiden sich in gewissem Sinne gegenüberstehenden Chromverbindungen, des organischsauren, z. B. milchsauren Chromoxydnatrons und der Chromsäure, resp. ihrer Salze. Es dürfte auch nach diesem Versuche derselbe, wie schon bemerkt, hauptsächlich in der Intensität der Wirkung zu suchen sein, denn die Qualität wies auch hier bei beiden keine grosse Verschiedenheiten auf; nur dass bei der Chromsäure und ihren Salzen noch die Wirkung der hochoxydirten Säure als solcher hinzukommt und die Activität des Chroms, das in diesen Verbindungen sich schon so wie so viel differenter gegen animalische Gewebe verhält, als in den Chromoxydpräparaten, noch um ein Bedeutendes erhöht.

Es ist oben darauf aufmerksam gemacht, dass die Chromsäureverbindungen etwa hundertmal so giftig sind, als die Chromoxydsalze. Dementsprechend sind auch die Befunde intra vitam und post mortem graduell verschiedene. Während die Chromsäurevergiftung unter acuten, stürmischen Erscheinungen in kurzer Zeit zum Tode führt, handelt es sich bei der Chromoxydvergiftung mehr oder weniger um eine chronische Kachexie, bei welcher sich dieselben Symptome wie bei der acuten Vergiftung wieder erkennen lassen, nur in viel milderem Masse. Im Vordergrunde steht die Affection des Magendarmcanals. Sowohl bei der einen, wie bei der anderen Intoxication handelt es sich

um Injection und Ecchymosen in der Schleimhaut, sowie Schwellung der folliculären Apparate eventuell mit secundärer Geschwürsbildung. Als Prädilectionsstellen erwiesen sich stets der Magen in der Gegend der kleinen Curvatur, ferner der unterste Theil des Ileums, in geringerem Masse der Blind- und Dickdarm. Wo diese Erscheinungen acut und sehr intensiv auftreten, werden choleriforme Zustände hervorgerufen, bei dem chronischen Auftreten beobachten wir nur Appetitverlust und bei längerer Dauer Durchfall. Ecchymosen sind ferner bei beiden Vergiftungen gefunden in der Harnblase, beim Frosch auch im Unterhautzellgewebe und in der Musculatur der Oberschenkel. Die Ecchymosen am Endocardium und Pericardium, sowie an der Pleura, die nach grossen Gaben milchsauren Chroms und Kali bichromicum auftraten, sind höchstwahrscheinlich auch Chromwirkung, können hier aber unberücksichtigt bleiben, da sie bei sehr chronischen Intoxicationen fehlten. Sie können nur die Bedeutung eines Symptomes von acuter Vergiftung mit einem Schwermetall haben, bilden aber weiter nichts für die Chromwirkung Specifisches.

Beachtung verdient ferner die bei acuter Chromvergiftung beobachtete Endocarditis. Soweit sie bei Pander's Versuchsthieren nach Chromoxydvergiftung mit dem milchsauren Doppelsalz gefunden wurde, könnte sie auch als Milchsäurewirkung gedeutet werden. Rauch[1]) nämlich beobachtete nach intravenöser Vergiftung mit 10%iger Milchsäure Entzündung am Endocardium, besonders an den Klappen in Form von parenchymatöser Entzündung, ferner ebenda Zellenwucherung und Exsudation ins Gewebe (in Form von Knötchen, Perlchen etc.). Diese gallertartige Verdickung der Klappen konnte er schon 8 Stunden nach Einbringung von Milchsäurelösung constatiren, und zwar fanden sich die Veränderungen sowohl an der Mitralis, als auch an der Tricuspidalis. Intra vitam gehörten Beschleunigung und Unregelmässigkeit der Herzaction zum allgemeinen Vergiftungsbilde. Ich weiss sehr wohl, dass man klinisch die Endocarditis jetzt als Bacterienerkrankung auffasst; die durch Milchsäure und Chromsäure bedingte dürfte aber mehr als Anätzung der Klappen zu deuten sein[2]).

Ebenso constant wie der Darmtractus wird die Niere durch das Chrom afficirt.

Dass chromsaure Salze eine Nierenerkrankung verursachen, scheint Pelikan[3]) entdeckt zu haben; wenigstens redet er von Veränderungen der innern Organe nach Aufnahme der Chromate ins Blut. Für freie Chromsäure sahen die Nephritis auch Gergens[4]) und August Mayer[5]), sowie Litten, Posner[6]) und Voorhoeve. Kabierske[7]) und Weigert[8]) haben dieses Symptom eingehend stu-

[1]) Cornelius Rauch, Ueber den Einfluss der Milchsäure auf das Endocardium. Inaug.-Dissert., Dorpat 1860.
[2]) Man vergleiche darüber Virchow's gesammelte Abhandlungen 1856, p. 508.
[3]) Eugen Pelikan, Beitr. z. gerichtl. Medicin, Toxikologie u. Pharmakodynamik, Würzburg 1858, p. 27.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 6, 1877, p. 148.
[5]) Wiener medic. Jahrb. 1877, p. 139.
[6]) Virchow's Archiv, Bd. 79, 1880, p. 333.
[7]) Eugen Kabierske, Die Chromniere; Inaug.-Dissert., Breslau 1880.
[8]) Virchow's Archiv, Bd. 72, 1878, p. 254.

dirt. Ich habe gleich beim Erscheinen der Kabierske'schen Arbeit, deren Titel mir in Chromatniere umgewandelt werden zu müssen schien, den Verfasser mündlich darauf aufmerksam gemacht, dass er kein Recht habe, die von ihm untersuchte Nierenveränderung als Chromniere zu bezeichnen, da er ja gar nicht wisse, ob sie dem Chrom als solchen und nicht etwa nur der Chromsäure und ihren Salzen in Folge ihrer Eigenschaften als hochoxydirte Säure zukomme. Es war daher wünschenswerth, dass Pander jetzt diese Lücke ausfüllte und die Nierenveränderungen nach Chromatvergiftung mit denen bei Chromoxydvergiftung verglich. Doch gehen wir zunächst auf die Untersuchungen von Weigert und Kabierske etwas ein, namentlich da dieselben in der pharmakologischen Litteratur kaum erwähnt worden sind, obwohl sie für die Toxikologie namentlich der Metalle ein sehr hohes Interesse haben.

Unter Coagulationsnecrose[1]) versteht man nach Weigert diejenige Form des Absterbens von Geweben oder Gewebsbestandtheilen, bei welchen dieselben in eine geronnene Masse umgewandelt werden. Es gehören unter diesen Begriff eine Anzahl pathologischer Producte, welche man bis vor Kurzem zum grössten Theile in der Weise gedeutet hat, dass man annahm, es habe sich in das Gewebe Blut oder ein Exsudat ergossen, durch dessen Gerinnung dann die eigenthümliche Beschaffenheit des Gewebes hervorgebracht würde. Zum Theil freilich hatte man erkannt, dass hier eine Zellnecrose vorliege; man ist sich aber der Eigenthümlichkeit, dass diese Elemente geronnen seien, nicht bewusst gewesen. Die verschiedensten protoplasmatischen Gebilde können von dieser Affection befallen werden. Makroskopisch nimmt man an derartig veränderten Theilen Folgendes wahr. Die Beschaffenheit ist trocken, gelb, weisslich, bald weicher, bald derber; die Aehnlichkeit mit geronnenem Eiweiss ist eine sehr grosse. Mikroskopisch können die erkrankten Theile theils die Form der Gewebsbestandtheile unverändert zeigen, theils aber schollige, körnige, auch wohl balkige Massen darstellen. Sie können trübe oder glänzend aussehen. Charakteristisch für den mikroskopischen Befund ist, dass selbst bei erhaltenen Formcontouren sehr schnell die Kerne schwinden, wobei wenige oder nur scheinbare Ausnahmen vorkommen.

Zum Zustandekommen einer solchen Coagulationsnecrose gehören folgende Bedingungen: 1) Die Gewebe müssen gerinnungsfähige Substanzen enthalten. 2) Diese Gewebstheile müssen absterben. 3) Sie müssen so absterben, dass sie mit plastischer Flüssigkeit in reichlicher Menge durchtränkt sind. 4) Es darf keine anderweitige biologische, fermentative oder in weiterem Sinne chemische Einwirkung vorhanden sein, welche die Gerinnung stört.

Der Coagulationsnecrose können ganze Organe oder Organabschnitte oder nur einzelne Gewebsabschnitte verfallen. Zu letzteren gehören die Epithelien der drüsigen Organe, namentlich der Leber und der Niere. Bei der Niere kann die Necrose nach Weigert durch chemisch differente Mittel, wie chromsaures Kali,

---

[1]) Eulenburg, Realencyklopädie der ges. Heilkunde, 2. Aufl., Bd. 4, 1885; Artikel: Coagulationsnecrose.

lösliche Wismuthsalze, Quecksilbersublimat, Aloïn, Cantharidin hervorgebracht werden und zwar selbst, wenn diese Stoffe so diluirt gegeben werden, dass sie im übrigen Körper keine Veränderungen hervorrufen. Die Niere gefährden sie deswegen am ersten, weil sie hier in concentrirter Form zur Ausscheidung gelangen. Ich habe früher durch diesbezügliche Studien [1]) dargethan, dass auch nach Vergiftung mit Doppelsalzen des Mangans, Eisens, Nickels und Kobalts derartige Nierenveränderungen auftreten können und habe diesen Veränderungen den Namen Metallniere vindicirt. Dieselbe ist bei den genannten Metallen, indem sich zu der Necrose der Epithelien sehr schnell eine Auswanderung weisser Blutkörperchen hinzugesellt, eine Nephritis, welche später in eine interstitielle Form übergehen kann, wofern nicht völlige Restitution folgt.

Weigert sagt, dass alle durch Coagulationsnecrose abgestorbenen Gewebstheile verkalken können. Dies ist, was die Metallcoagulationsnecrose der Niere anlangt, ebenfalls richtig, jedoch tritt die Verkalkung bei verschiedenen Metallen verschieden rasch und verschieden häufig ein; am constantesten ist sie beim Quecksilber, wo für Kaninchen und Mensch die Einlagerung von Kalk schon binnen weniger Tage sicher gestellt ist.

Kommen wir auf die Resultate Kabierske's zurück, so fand er bei seinen Kaninchen nach der Vergiftung mit tödtlichen Dosen chromsaurer Salze die Tubuli contorti ausnahmslos verändert. Die Epithelzellen derselben waren zum Theil gequollen, glasig, homogen, kernfrei oder wie angefressen oder von der Basalmembran abgelöst. Das Tinctionsvermögen namentlich der Kerne war sehr vermindert. Hyalinglänzende und granulirte Cylinder füllten vielfach die Lumina der zum Theil sehr verengten Canäle, namentlich in den Henle'schen Schleifen. In den Interstitien zwischen den Canälen sah man häufig zahlreiche Leukocyten. Rothe Blutkörperchen fanden sich auch in den Harncanälchen. Gelegentlich kam es in den unteren Harncanälchen zu einer völligen Verlegung des Lumens durch Cylinder, weisse Blutkörperchen und Zelldetritus. Die Gefässknäuel der Glomeruli [2]) zeigten häufig zwischen ihren Schlingen zahlreiche weisse Blutkörperchen, stellenweise so massenhaft, dass die Knäuel davon wie übergossen erschienen. Bilder, welche auf Regenerationsvorgänge der Epithelien der Canäle deuteten, wurden mehrfach gefunden. Wurden die Thiere öfters, aber stets mit nicht tödtlichen Dosen chromsaurer Salze vergiftet, so trat eine verbreitete interstitielle Wucherung mit Verbreiterung der Interstitien auf. Bei Monate langer Vergiftung wurde gelegentlich auch Incrustation mit Kalksalzen angetroffen.

Soweit Kabierske. Die Richtigkeit dieser Befunde wurde von Pander an Nieren von Kaninchen und Hunden, welche mit chromsauren Salzen vergiftet waren, bestätigt. Bei der Chromoxydvergiftung fand Pander eine ganz ebensolche croupöse Entzündung der Glomeruli und gewundenen Harn-

[1]) Archiv f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 16, p. 386.

[2]) Posner (l. c.) hat gezeigt, dass die Capselräume, auch wenn sie leer zu sein scheinen, bei der Chromatvergiftung doch meist Eiweiss enthalten, welches beim Kochen sichtbar wird.

canälchen. Dieser Process erstreckte sich von der Rinde aus auf die abwärts gelegenen Theile, welche successive ergriffen werden, wobei aber die zur Rinde gelegenen Partien stärker afficirt werden als die zur Pyramidenspitze, ferner fand sich Schwellung der Glomeruli und Exsudat in ihren Kapselräumen. Je kürzere Zeit die Vergiftung dauerte, um so exquisiter sind diese Erscheinungen ausgesprochen; dauerte sie länger, etwa über eine Woche, so waren die Epithelien der Marksubstanz bis in die Pyramidenspitzen erkrankt, aber immer in geringerem Masse als die der Rinde. Eine interstitielle Infiltration resp. Bindegewebswucherung ist etwa vom Anfang der zweiten Woche an zu constatiren, ist am Ende derselben schon etwas stärker und nach 3—4 Wochen recht beträchtlich. Je chronischer die Vergiftung verläuft, um so geringer sind die Veränderungen an den Epithelien, um so mehr kommt es jedoch entsprechend der längeren Dauer zu interstitieller Wucherung. Die Art der Nierenerkrankung stimmt also im Wesentlichen mit den von Kabierske beschriebenen und durch Vergiftung mit Kali bichromicum erzielten Veränderungen überein. Chromatniere und Chromoxydniere sind also identisch und daher der verkürzte Name Chromniere in der That berechtigt. Die Chromatwirkung auf das Centralnervensystem äussert sich bei acuter Intoxication in Benommenheit des Sensoriums, die in tiefes Coma übergeht und in schnell vorübergehender Reizung gewisser Centren, mit nachfolgender allmähliger Lähmung. Hierzu gehören die Bewegungscentra und das Athmungscentrum. Für den Vagus und die Vasomotoren liess sich keine centrale Affection constatiren. — Bei der Vergiftung durch Chromoxydsalze fallen die Reizungserscheinungen weg; dagegen dürfte die sub finem eintretende und an den hinteren Extremitäten beginnende Paralyse wohl als nervöse Affection anzusehen sein. Nicht zu übersehen ist ferner bei der Chromoxydvergiftung der Einfluss des Chroms, der sich in einer beträchtlichen Blutverarmung und einer theils durch diese, theils durch die anderen Affectionen bedingten Kachexie kund giebt. Mikroskopisch erscheinen die rothen Blutkörperchen manchmal verändert, gequollen; die weissen waren an Zahl auffallender Weise im Blute vermindert. Ob dies auch bei chronischer Vergiftung durch chromsaure Salze eintritt, ist nicht erwiesen, aber möglich[1]).

Man hat zwar subacute und chronische Vergiftungen mit doppelchromsaurem Kali angestellt, durch allmählige Einverleibung sehr kleiner Dosen, subcutan oder per os. Es ist aber sehr leicht möglich, ja sogar wahrscheinlich, dass diese Vergiftungen in das Gebiet der Chromoxydvergiftungen hineingehören, indem nämlich der Organismus kraft seiner reducirenden Fähigkeiten die Chromsäure zu Chromoxyd reducirt, was ihm möglich ist, so lange diese Arbeit sich innerhalb sehr beschränkter Grenzen hält. So findet man bei subcutaner Injection die Umgebung der Einstichsstelle grünlich verfärbt von abgelagertem Chromoxyd. Die Fähigkeit des Blutes ist in dieser Beziehung eine minimale. In etwas höherem Masse findet dieser

---

[1]) Auf Oxyhämoglobinlösungen wirkt nach Preyer (Die Blutkrystalle, 1871) chromsaures Kali nicht ein.

Reductionsprocess bei Einverleibung per os, im Magendarmcanale namentlich bei Pflanzenfressern statt, wo alle Reductionen lebhafter vor sich gehen, als sonst irgendwo im Körper. Aus dem Verdauungstractus wird dann das Chromoxyd mit den Fäces ausgeschieden. Was als lösliche Chromoxydverbindung in den allgemeinen Kreislauf gelangt, nimmt bald seinen Weg durch die Nieren in den Harn. So ist es sogar verständlich, dass chromsaure Salze in sehr kleinen Dosen selbst längere Zeit genommen werden können, ohne weitere schlimme Folgen zu haben.

Was nun den Verbleib des Chroms im Organismus von seiner Aufnahme bis zur Ausscheidung betrifft, so lässt sich darüber Folgendes sagen: Resorbirt wird das Chrom in jeder gelösten Form, je nach dem Verhältniss, wie diese Lösung mit dem Blute und den Körperflüssigkeiten lösliche oder unlösliche Verbindungen eingeht. Was den Applicationsmodus betrifft, so findet die Aufnahme in den allgemeinen Kreislauf am schnellsten durch die Venen, fast ebenso schnell durch das subcutane Zellgewebe statt. Bei der internen Darreichung hängt es davon ab, wie schnell die Magenschleimhaut bei Berührung mit dem Mittel erkrankt, d. h. angeätzt wird. Dementsprechend werden die chromsauren Verbindungen sehr schnell, die Chromoxydsalze langsamer vom Magen resorbirt. Es scheint aber die Magendarmschleimhaut gegen dieses verhältnissmässig schwache Gift, wie es die letztgenannten Verbindungen sind, doch recht empfindlich zu sein, so dass auch bei sehr kleinen Gaben von Chromoxydlösung der grösste Theil, wenn nicht Alles, doch zur Resorption gelangt. Nach der Aufnahme in den Blutkreislauf gelangen die Chromoxydsalze, soweit sie mit dem Blut keine Gerinnungen geben, direct unverändert in die verschiedenen Organe, um dort theils deponirt, theils wieder unverändert ausgeschieden zu werden. Die chromsauren Salze werden in ganz kleinen Quantitäten, wie bereits gesagt, zu Chromoxydverbindungen reducirt. Diese Function des Organismus dürfte jedoch eine sehr beschränkte sein.

In grösseren Dosen ist natürlich von diesem Reductionsmodus der chromsauren Salze nicht viel zu erwarten, und wird dann die betreffende Chromlösung wohl ziemlich unverändert bis in die betreffenden Organe gelangen und vielleicht hier, wo sie liegen bleibt oder ausgeschieden wird, bis zu einem gewissen Grade zersetzt werden. Ein Theil passirt aber jedenfalls auch unzersetzt die Ausscheidungspforten. So hat bei subcutaner Vergiftung mit Kali bichromicum z. B. Jaillard Chromsäure im Urin nachgewiesen, Kieser und Mayer konnten sie nach derselben Art der Application im Darme wiederfinden. Für den Magen und Darminhalt konnte Pander bei subcutaner Injection des Bichromats dieses bestätigen. Dumontier[1]) fand bei Hunden und Katzen verfüttertes Kaliumbichromat im Koth als Chromoxyd, im Harn als Chromat wieder. Was die Elimination des Chroms, gleichgültig in welcher Form es applicirt ist, aus dem Organismus betrifft, so sind die Nieren, der Darmtractus und die Leber als die wichtigsten Träger dieser Function anzusehen, und dass sie graduell in genannter Reihenfolge angeführt werden dürfen, dafür scheint der Versuch an

---

[1]) Progrès méd. 1884, Nr. 30, p. 599.

jenem Hunde, den Pander zur Blutdruckbestimmung mit milchsaurem Chromoxydnatron vergiftete, deutlich zu sprechen. Dass die Hauptmenge durch die Niere geht, unterscheidet die Chromvergiftung scharf von der mit Mangan, wo nach Cahn die Hauptmenge vom Darm ausgeschieden wird. Nach Lewin[1]) findet auch eine Ausscheidung der Chromate an die Lungenoberfläche statt, resp. in die Bronchien, und könne dabei hier Entzündung entstehen. Nach Beobachtungen von Viron soll die Ausscheidung des Chroms in den ersten 8 Stunden nach Einverleibung am lebhaftesten vor sich gehen, indem in genannter Zeit ca. 60% der eingeführten Menge wieder eliminirt wird, dann nimmt die Ausscheidung ab, und nach 4 Tagen sollen nur noch Spuren in Harn und Fäces nachzuweisen sein.

Wenn wir jetzt in Kürze die von Viron bei Chromvergiftungen von Thieren erzielten Resultate mit denen von Pander vergleichen, so finden sich einige nicht unwesentliche Differenzen, die der Besprechung bedürfen.

Viron kam bei seinen Studien zu folgenden Schlüssen. Von allen Chrompräparaten werden das Chrommetall, das Chromoxyd und das Chromgrün bei Einfuhr per os nicht resorbirt und sind ungiftig. Die anderen Präparate, wie das Chromoxydhydrat, das Chromchlorid, das schwefelsaure Chrom, der Chromalaun und die verschiedenen chromsauren Salze werden resorbirt, und man kann mit jeder von diesen Verbindungen sowohl eine acute als chronische Vergiftung bewirken.

Genannter Autor hat die Mehrzahl seiner Thiere per os vergiftet, wenige subcutan, und zwar mit Chromoxydsalzen subcutan nur 4 Thiere: 2 mit Chromalaun, 2 mit schwefelsaurem Chrom. Eines der letztgenannten war ein Hund von 11,5 kg, der in einmaliger Dosis 1 g schwefelsäures Chrom subcutan erhielt. Nach $2\frac{1}{2}$ Stunden wurde ein an Chrom reicher Harn gelassen; es erfolgte Genesung.

Nach diesen Experimenten giebt Viron ein Bild von der acuten Chromvergiftung, welches sich mit dem von Pander gegebenen grösstentheils deckt. Nur von den Nieren behauptet er (obgleich die Kabierske'sche Arbeit über die „Chromniere“ schon 5 Jahre vor der seinigen veröffentlicht worden ist), dass dieselben nichts Besonderes bieten, es sei denn eine geringe Röthung. In Bezug auf die Herzaction seien die Anschauungen getheilt, indem Einige einen Einfluss des Chroms auf dieselbe negiren, während Andere behaupten, dass das Herz in Diastole zum Stillstand gebracht werde. — Am Blut constatirte er Veränderung der Blutkörperchen.

Ueber die chronische Chromvergiftung, welche sich sowohl auf die chromsauren als auch auf die Chromoxydsalze, bezieht, äussert er sich folgendermassen: In der ersten Zeit bietet das Thier gar keine Vergiftungserscheinungen; die ersten Krankheitssymptome treten bei Vergiftung mit doppelchromsaurem Kali nach ca. 2 Monaten, bei Vergiftung mit schwefelsaurem Chrom nach 3—4 Monaten auf. Das Thier magert dann ab; in den hinteren Extremitäten treten unzusammenhängende Bewegungen ein; gewisse Hauptpartien, namentlich längs der Wirbelsäule, sind hyperästhetisch; an der Haut

[1]) Lewin, Toxikologie, p. 154.



entstehen Ulcera mit Tendenz in die Tiefe zu gehen; eiterige Conjunctivitis, Unruhe, epileptiforme Anfälle etc. vervollständigen das Bild. Der Tod tritt unter den Erscheinungen einer Kachexie, welche er „Chromkachexie“ nennt, ein. Als Todesursache sieht er die Paralyse des Nervensystems und die Veränderung der Blutkörperchen an. Sectionsbefunde: An der Schleimhaut des Verdauungscanals Schwellung und Ulcerationen. Pigmentirung und Verfettung der Leber, dieselbe Pigmentirung an der Milz. Blutkörperchen deutlich verändert. Nieren blass, klein, gerunzelt, wie sclerosirt.

Für die Eliminationswege des Chroms hält Viron den Verdauungscanal und die Nieren, und zwar soll durch ersteren bei acuten Vergiftungen, welche in 8—10 Stunden zum Tode führen, die Hauptmenge des Chroms ausgeschieden werden, doch hat er auch einen schnellen Uebertritt des Chroms in den Harn beobachtet. Nähere quantitative Angaben fehlen aber, so dass die Behauptung der Hauptausscheidung durch den Darmcanal unbewiesen ist.

Nach Pander's Beobachtungen über Chromvergiftungen muss den Ansichten Viron's gegenüber an dem, was oben aus einander gesetzt worden ist, festgehalten werden.

2. Die Chromatvergiftung am Menschen.

Bei genauer Berücksichtigung aller im Vorhergehenden gemachten Angaben kann ich absolut keine Indication des internen Gebrauches chromsaurer Salze beim Menschen ausfindig machen. Nichtsdestoweniger hat es nie an solchen Praktikern gefehlt, welche ohne jeden vernünftigen Grund die chromsauren Salze in die Praxis der internen Medicin einzuführen bestrebt gewesen sind. So erklärte sie Radius [1]) für ausgezeichnete Brechmittel, ein anderer Autor [2]) für Expectorantien; beide fanden aber zum Glück nur wenige oder gar keine Nachahmer. Mehr Beifall fand die, wie es scheint, auf homöopathische Grundanschauungen basirte Empfehlung des Kaliumbichromats innerlich gegen Syphilis, welche von Eduard Robin [3]) erfunden ist und in neuerer Zeit trotz der Warnungen von Pelikan [4]) und Pirogoff (1854) viele Nachahmer [5]), besonders aber in Güntz [6]) einen sehr warmen Vertreter gefunden hat. Derselbe will mehr als 2000 Fälle

---

[1]) Siehe bei Bischoff, Die Lehre von den chemischen Heilmitteln, 2. Aufl., Bonn 1839, p. 201.

[2]) Bernatzik und Vogl, Lehrbuch der Arzneimittellehre 1884, I, p. 269.

[3]) Gaz. des hôpit. 1851, Nr. 70 u. Nr. 129.

[4]) l. c. p. 34.

[5]) Diese interne Behandlung der Syphilis ist nachgeahmt und empfohlen z. B. von Heyfelder, Vincenti (1852), Bonnefoux (Thèse de Paris 1866), Dolbean, Gossmann (Münchner Dissertation 1872); gegen luetische Excrescenzen hat Marshall zuerst (1857) Chromsäureätzungen angewandt und zwar mit gutem Erfolg.

[6]) J. E. Güntz, Die Syphilisbehandlung ohne Quecksilber. Berlin 1852. — Derselbe, Die Chromwasserbehandlung der Syphilis; eine neue Methode, Leipzig 1883; Wiener med. Presse 1883, Nr. 36—37. — Derselbe, Ueber den Nutzen der Chromwasserbehandlung; Memorabilien XXX, 1885, p. 73; cf. Schmidt's Jahrb., Bd. 206, p. 31.

damit erfolgreich behandelt haben. Er giebt das Mittel in mit CO_2 gesättigtem Wasser in Tagesdosen bis zu 0,03, was mir bei wochenlanger Fortsetzung der Kur eine unbedingt giftige Dose zu sein scheint. Schon die externe[1]) Anwendung der Chromsäure und ihrer Salze in der laryngologischen, rhinologischen, chirurgischen und gynäkologischen Praxis hat zu recht ernsten Vergiftungsfällen Anlass gegeben. Die Vergiftungserscheinungen sind nach äusserer und innerer Anwendung sehr ähnliche.

1,5—2,0 ctg Kali bichromicum pro die wurden durchweg von Kranken einige Zeit lang ohne Intoxicationserscheinungen vertragen. Aber schon nach 3 ctg pro die treten oft gleich in den ersten Tagen Beängstigung und Schmerz in der Herzgrube auf, sowie Trockenheit im Munde und zeitweises Erbrechen, welche Symptome nach Aussetzen des Mittels bald wieder schwinden. Grössere Gaben rufen sehr bald Erscheinungen hervor, welche der Cholera nostras in hohem Grade ähnlich sind: häufiges Erbrechen schleimiger, gelblich bis gallig, später blutig gefärbter Massen, die mitunter Fetzen der Magenschleimhaut enthalten, brennender Schmerz im Leib, copiöse Durchfälle, grosse Schwäche, Durst, kühle Extremitäten, Angst, Dyspnoe, Cyanose, Coma. Der Puls ist klein, fadenförmig, aussetzend, die Haut kühl, unempfindlich, die Respiration stertorös, und wenn der Tod nicht zu früh erfolgte, gesellten sich noch in auffälliger Weise Erscheinungen von Blasenreizung und parenchymatöser Nephritis hinzu. Auch Krämpfe in den Beinen sind kurz vor dem Tode beobachtet worden.

Die Sectionsbefunde waren folgende: Die Oesophagusschleimhaut im unteren Theil braunroth injicirt, Magenschleimhaut hyperämisch, mit Ecchymosen besetzt, besonders im Cardialabschnitt, und stellenweise abgelöst. Im Dünn- und Dickdarm Hyperämie und Ecchymosen. In der Leber fettige Degeneration, ebenso in der Herzmusculatur. An der Harnblasenschleimhaut Injection, Ecchymosen, sogar Cystitis. An der Niere parenchymatöse Nephritis. Letztere ist mit der von Kabierske und Weigert an Thieren untersuchten identisch und besteht in einer exquisit croupösen Affection der Epithelien der Tubuli contorti und der Henle'schen Schlingen. Auch an den Kapseln wurde Schwellung des Epithels gefunden. Je länger die Vergiftung gedauert hatte, um so deutlicher sind bei Thieren die Zeichen der interstitiellen neben der parenchymatösen Nephritis und bei sehr chronischer Vergiftung kann es bis zu den Erscheinungen der Nierencirrhose kommen, so dass die Niere wie sclerosirt erscheint. Es ist gegründeter Verdacht vorhanden, dass viele Patienten bei der Güntz'schen Chromwasserbehandlung nach Jahr und Tag an derartigen Nephritiden zu Grunde gehen. Das Blut ist oft chocoladenfarben, dunkel, flüssig, zeigt das Methämoglobinspectrum, bei langsam verlaufender Vergiftung sind deutliche Veränderungen der Blutkörperchen gefunden worden.

---

[1]) Dieselbe ist von Ure erfunden zur Beseitigung von Hämorrhoidalknoten und wurde dann von Frommer (1851), Marshall (1857) und Busch (1863) verallgemeinert. Jacobson's Chrommoxen stammen aus dem Jahre 1833. Die antiseptische Wirkung der Chromsäure fand John Dougall (The Lancet 1871, II, Dec., Nr. 25—27).

Bei der chronischen äusserlichen Chromsäurevergiftung handelt es sich meist um locale Affectionen und zwar an den Stellen, welche mit den Chrompräparaten am meisten in Berührung kamen. Das Entstehen localer Zerstörungsprocesse wird verständlich, wenn man bedenkt, dass die Chromate das Eiweiss fällen und dadurch abtödten und das leimgebende Bindegewebe[1]) in eine ebenfalls unlösliche und daher todte Verbindung umwandeln. Bei Arbeitern, die mit Chromsäure oder deren Salzen längere Zeit zu thun hatten, sei es, dass sie dieselben berühren oder den Staub, welcher diese Verbindungen enthielt, in die Nase bekamen, sind beobachtet worden: Schmerz, Röthung, Furunkel, Abscessbildung mit partieller Gangrän, scharfkantige Ulcera mit geringer Tendenz zur Heilung in der Haut und durch dieselbe bis in die Musculatur. Die Lieblingssitze dieser Affectionen sind Hände und Füsse und hier wieder die Seitentheile der Finger und Zehen. Auch an den Genitalien, der Innenseite der Schenkel etc. wurden sie gefunden.

Nach Inhalationen kam es zu Rhinitis mit Perforation des knorpeligen Septums, zu Bronchitiden mit gelbem Auswurf und Ulcerationen, die zuweilen sogar perforirten und Sufficationserscheinungen veranlassten, zu Ulcerationen im Rachen etc.

Anhangsweise möchte ich noch bemerken, dass die von Ehrendorfer[2]) und Leopold[3]) empfohlene Chromsäurecatgutnaht nach meinen Untersuchungen zu Vergiftungen keinen Anlass geben kann.

Ich habe im Nachstehenden eine Tabelle der mir hier in Dorpat zugänglichen Vergiftungsgeschichten aus der Litteratur zusammengestellt, welche mir nicht nur für den Praktiker, sondern auch für den Pharmakologen nicht uninteressant zu sein scheint. In der Panderschen Dissertation fehlt dieselbe.

---

[1]) Vergl. J. M. Eder, über das Verhalten von Leim und Kohlehydraten gegen Chromate. Journ. f. pract. Chemie, N. F., Bd. 19, p. 294.

[2]) Arch. f. Gynäkologie, Bd. 26, p. 125.

[3]) Deutsche med. Wochenschr., Bd. 12, 1886, Nr. 32.

Tabelle der in der Litteratur beschriebenen Fälle von Chromatvergiftung beim Menschen.

Nr.	Autor.	Journal.	Vergiftungsgeschichte.	Ausgang und Sectionsbefund.	Bemerkungen.
1	W. Cumin, citirt bei Dierbach.	Edinburgh med. and surg. Journ. 1827, vol. XXVII; cf. J. H. Dierbach, Mat. med. I, 1857, p. 492.	Bei Arbeitern, welche mit Kaliumdichromat zu hantiren hatten, entstanden Geschwüre nicht nur an den Händen, sondern auch an der Glans penis, ferner Psoriasis diffusa und Impetigo.	Genesung.	Ueber Cumin siehe ferner: Salzburger medic. Zeitg. 1828, Bd. 2, p. 137; Sammlung auserlesener Abhandlungen für pract. Aerzte, Bd. 35, Stück 2, p. 226; Journal de Chimie médicale, Dec. 1828, p. 394. Er empfiehlt das Dichromat zum Wegätzen tuberculoser Excrescenzen.
2	Duncan, citirt bei Christison.	Edinburgh med. and surg. Journ. XXVI, 133; cf. Christison, Toxikologie. Uebers., Weimar 1831, p. 521.	Als in Glasgow das Kaliumdichromat zum Färben eingeführt wurde, bekamen die Arbeiter an den Händen bösartige fressende Geschwüre, welche in die Tiefe gingen und manchmal Arm und Hand durchbohrten.	Niemand starb.	
3	Bär, citirt bei Ducatel.	cf. Nr. 12.	Mehr als 20 Arbeiter in Maryland, welche mit der Bereitung von Kaliumdichromat beschäftigt waren, bekamen an den von Epidermis entblössten Stellen der Hände und Arme schmerzhafte penetrirende Geschwüre. Einigemale traten solche selbst an Körperstellen auf, welche mit der Lösung nicht direct in Berührung kamen.	Niemand starb.	Ein von Ducatel selbst beobachteter Vergiftungsfall ist mir nicht bekannt, obgleich z. B. Pelikan von einem solchen redet. Dagegen möchte ich betonen, dass D. angiebt, in Amerika sei das Kaliumdichromat zu Mordzwecken „sehr beliebt“.

Nr.	Autor.	Journal.	Vergiftungsgeschichte.	Ausgang und Sectionsbefund.	Bemerkungen.
4	Thibault, citirt bei Hirt.	Annales d'hygiène publique [2 sér.], T. VI, 1856, p. 155; cf. Hirt, gewerbl. Vergiftungen 1875, p. 135.	Beim Verpacken des Chromgelbs, wobei sehr viel Verstäubung vorkommt, treten hin und wieder, aber doch nur selten Vergiftungen der Arbeiter ein, bei welchen das Vergiftungsbild durch die Chromsäure bedingt wird.	Todesfälle sind nicht beobachtet.	
5	Schindler.	Gräfe's u. Walther's Journal, Bd. 26, Heft 4, 1855 (?).	Selbstmord aus Muthwillen bei einem Färber durch Kaliumdichromat; keine schwere Magendarmentzündung, wohl aber Strangurie, Nephritis, Icterus und Tod nach 54 Stunden unter den Erscheinungen des „Todmüdeseins".	Keine Abnormitäten im Magen oder Dickdarm; Dünndarm etwas geröthet; Leber gelblich; Milz blutreich; Nieren vergrössert, auf dem Durchschnitt „marmorirt geröthet". Im Mageninhalt noch Chrom nachweisbar.	
6	Bécourt et Chevallier, citirt bei Hirt.	Annales d'hygiène publ. [2 sér.], T. XX, 1863; cf. Hirt, gewerbl. Vergiftungen, Abth. II, p. 44.	Die mit Kaliumdichromat beschäftigten Arbeiter erkranken in der schon oben mehrfach beschriebenen Weise, namentlich an Hautausschlägen.	Todesfälle sind nicht beobachtet.	
7	Delpech et Hillairet.	Bullet. de l'acad. de méd., T. XXIX, 1863, p. 289 et 1864, p. 345; Annal. d'hygiène publ. [2 sér.], T. XXI, 1869, p. 5; T. XLIV, 1876, p. 5; T. XLV, 1876, p. 5 u. p. 193.	Fein vertheilter Chromatstaub bedingt bei den Arbeitern Rhinonecrose, d. h. Perforation der knorpeligen Nasenscheidewand, sowie pseudoluetische Geschwüre an den Fauces. An freiliegenden Stellen der Haut des übrigen Körpers, sowie auch an der Innenseite der Schenkel und an den Genitalien entstehen tiefgreifende Ulcerationen und pustulöse Eruptionen. Auch Bronchitis mit Athembeschwerden, Abmagerung, Kachexie und Kopfschmerz kommt vor, während beim Pulverisiren von Chromeisenstein dies nicht beobachtet wird.	Tödtliche Ausgänge gehören nicht zur Regel.	Vergl. auch Hirt, Die Staubinhalationskrankheiten 1871, p. 115, und Hillairet et Laborde, Progrès méd. V année, p. 385 et 387.

8	J. Dougall.	The Lancet 1871, II, Nr. 25 und 27. p. 847 u. 911.	In einer Kaliumdichromatfabrik in Shawfield kam es bei den Arbeitern an allen mit dem Salze in Berührung kommenden Theilen, namentlich aber an den Händen zu Schmerzhaftigkeit, Röthung, Bildung von Papeln, Pusteln, Furunkeln und scharfrandigen, bis auf die Musculatur gehenden Geschwüren. Destruction der Nasenflügel, des Nasenseptums, ja selbst des Pharynx war häufig zu beobachten.	Tödtlicher Ausgang scheint nie vorgekommen zu sein.	Eine völlige Restitution der zerfressenen Nase kam nie vor.
9	L. Hirt.	Die äusseren Krankheiten der Arbeiter. Leipzig 1878, p. 45.	In Glasgow sah H. in einer Chromfabrik vom Dichromat bedingte, cylindrische, bis in die Musculatur dringende Geschwüre an den Armen der Arbeiter, sowie bei einem 13jährigen Knaben, der erst 12 Tage in der Fabrik gearbeitet hatte, Perforation des Nasenseptums. Von den älteren Arbeitern litten viele an dieser Rhinonecrose, die übrigens nicht schmerzhaft ist. Das Geruchsvermögen braucht nicht gestört zu sein.	Alle Erkrankten blieben am Leben.	
10	A. Mosquéront.	Des accidents développés chez les ouvriers teinturiers par l'emploi du bichromate de potasse. Thèse de Paris 1880.	7 Fälle von Erkrankung von Stubenmalern, welche viel Kaliumdichromat verwendet hatten. Es entstanden phagedänische Geschwüre am Handrücken, bläschenförmige Eruptionen am ganzen Körper, sowie Schnupfen und Conjunctivitis.	Wie es scheint, erfolgte Heilung.	

Nr.	Autor.	Journal.	Vergiftungsgeschichte.	Ausgang und Sectionsbefund.	Bemerkungen.
11	J. Mackenzie.	Annales des maladies de l'oreille et du larynx, T. X, Nr. 9, p. 237, Sept. 1884.	Die Rhinonecrose kann bei Arbeitern in mit Chromatstaub gefüllten Räumen schon nach wenigen Tagen auftreten. Von der Necrose kann jede Muschel, die Mucosa des Nasenrachenraumes und der Pharynx befallen werden. Geschwüre in der Trachea und den Bronchien sind häufig; ebenso Mittelohrentzündung.	Die nekrotischen Theile regeneriren sich nicht wieder.	
12	Bär, citirt bei Ducatel.	Baltimore med. and surg. Journ., Oct. 1833, p. 44; Archives générales de Médecine VI, 1834, Sept., p. 120; cf. Orfila-Krupp, Toxikologie 1853, II, p. 56.	Ein Arbeiter in Maryland aspirirte aus einem Heber Kaliumdichromat, spie sogleich aus, bekam aber doch „Hitze" in Hals und Magen und blutig-schleimiges Erbrechen. Tod nach 5 Stunden.	Schleimhaut des Magens, Duodenums und eines Fünftel des Jejunums in Fetzen verwandelt; der Rest mit dem Scalpellstiel leicht abzuschaben.	Ducatel's Hauptmittheilung ist eine Monographie on Poisoning with the Preparations of Chrome; cf. Journ. of the Philosophic College of pharmacy, Jan. 1834, Nr. 4; Journ. de Chimie med. [1 sér.], T. X, p. 438.
13	G. Wilson.	London medical Gazette 1844, vol. XXXIII, p. 734. Schmidt's Jahrb., Bd. 43, p. 290.	Selbstmord eines 64jährigen Melancholikers in Leeds durch Kaliumdichromat. Der Patient wurde nach 12 Stunden als Leiche im Bette vorgefunden. Gastrische Reizungserscheinungen waren nicht dagewesen.	Im Magen 16 Unzen tintenartiger Flüssigkeit, welche sehr reich an Kaliumdichromat war. Magenschleimhaut stark injicirt. In der Kopf- und Brusthöhle keine Abnormitäten.	
14	Bishop, citirt bei Taylor.	Guy's Hospital Reports, Oct. 1850, p. 214; Taylor, On Poisons, III edit., London 1875, p. 489.	Ein Knabe in Kirkstall verschluckte eine unbekannte Menge von Kaliumdichromat und brauchte 4 Monate, um sich von der sofort eintretenden Vergiftung zu erholen.	Genesung.	

15	West, citirt bei Taylor.	Provincial Journal, 24. Dec. 1851, p. 700; Taylor, p. 489.	Ein Arzt probirte eine Lösung von Kaliumdichromat und erkrankte darnach unter enteritischen Erscheinungen, welche sehr an Cholera erinnerten.	Genesung.
16	Robin, citirt bei Jaillard.	Jaillard, Toxicologie du bichromate de potasse. Thèse de Paris 1853; Gaz. méd. de Strasbourg 1861, p. 68; Gaz. des hôp. 1853, Nr. 76 u. 80.	Ein Patient bekam gegen Lues Kaliumdichromat, täglich 0,01—0,06 g, worauf Uebelkeit, Koliken und Durchfall nach 20tägiger Darreichung. 5 Tage später traten auf 0,06 g starke Brechbewegungen, Unruhe, kühle Haut, Blässe und fadenförmiger Puls auf.	Genesung.
17	Dusterley, citirt bei Jaillard.	cf. Nr. 16.	Ein Lehrling ass ein mit Kaliumdichromat beschmutztes Butterbrot, worauf sehr bald Leibschmerz, Koliken, Erbrechen von Blut und Auftreibung des sehr empfindlichen Leibes eintraten.	Genesung.
18	Wood, citirt bei Taylor.	Taylor, On Poisons, p. 489 (etwa 1860); Taylor, Principles and practic of medical jurisprudence 1865, p. 260.	2 Drachmen Kaliumdichromat tödteten ein Weib binnen 4 Stunden. In den ersten 2 Stunden heftiger Brechdurchfall. Dann, in das Bartholomewhospital geschafft, wurde sie pulslos, bewusstlos und athmete stertorös. Unterlippe und Zunge waren geschwollen, erstere ausserdem purpurroth.	Blut schwarz, flüssig; Schleimhaut des Magens grösstentheils zerstört, von schwarzbrauner bis rother Farbe; Duodenum am obern Theile hochroth, am untern mehr gerunzelt; ebenso die obere Hälfte des Jejunum.
19	Ogston, citirt bei Husemann.	British med. Rev., T. XXVIII, Oct. 1861, p. 492; Husemann, Toxikol., p. 940.	Tödtlich verlaufende Vergiftung durch Kaliumdichromat.	Ablösung und stellenweise Zerstörung der Schleimhaut des Magens, Duodenums und Jejunums; Hyperämie der Nieren und des Gehirns.

Nr.	Autor.	Journal.	Vergiftungsgeschichte.	Ausgang und Sectionsbefund.	Bemerkungen.
20	N. Neese.	Pharmaceutische Zeitschr. f. Russland 1862, Nr. 7.	Der Prof. Parochow zu Charkow nahm einen Esslöffel gelbes chromsaures Kali statt Glaubersalz, bekam schon nach wenigen Minuten heftigen Brechdurchfall und starb nach 12 Stunden.	Der Befund scheint der gewöhnliche gewesen zu sein.	
21	Schrader.	Horn's Vierteljahrsschr. f. ger. Med. N. F., Bd. 5, 1866, p. 113.	Ein 24jähriges Mädchen nahm zur Abtreibung der Leibesfrucht Kaliumdichromat. Darauf kam es sofort zu Uebelkeit, Kopfschmerz, anhaltendem Erbrechen, Durchfall und starkem Durst, vorübergehenden Krämpfen in den Beinen, Benommenheit, Irrereden. Tod nach 20 Stunden.	Die erst nach 8 Tagen vorgenommene Section ergab hinsichtlich des Magendarmcanals negativen Befund; dagegen befand sich in der Bauchhöhle ½ l blutige Flüssigkeit und die eine Niere war abnorm blutreich.	
22	Autor?	Eulenburg's Realencyclopädie, 2. Aufl., 1885, Bd. 4. p. 289.	Ein 23jähriges Frauenzimmer verschluckte ein Stück Kaliumdichromat. Bald darauf Uebelkeit, heftige Leibschmerzen, Erbrechen, kühle Extremitäten und häufige Entleerung dunkler kaffeesatzartiger Massen. Tod nach 9 Stunden.	Lungen ziemlich blutreich; leichte vasculäre Injection des unteren Theils der Oesophagusschleimhaut; im Magen 16 Unzen dicker rothbrauner Flüssigkeit und darin ½ Drachme Dichromat. Ein weiterer Theil dieses Salzes war durch Erbrechen entleert, ebenso fast die gesammte losgelöste Magenmucosa des Cardialtheils. Magenwandungen dunkel geröthet, im Cardialtheil stark defect. Dünndarmschleimhaut hyperämisch, stellenweise blutig extravasirt. Die chemische Untersuchung ergab nichts.	

23	H. Wardner.	Med. and surg. Reporter 1869, T. XX, p. 362; Dragendorff, Manuel de Toxicologie, p. 667; Falck, Toxikologie, p. 144.	Selbstmord eines Amerikaners durch Einnahme von 1 g gelöster freier Chromsäure, worauf sofortiges Erbrechen, anfangs von Speisen, dann von Galle und zuletzt von Blut. Es trat Collaps, aber nach einigen Stunden Besserung ein. Der Magen blieb für einige Zeit schmerzhaft und empfindlich.	Genesung.	
24	H. C. Andrews, citirt bei Taylor.	Taylor, On Poisons, p. 489 (July 1869).	Ein Mann verschluckte in suicidaler Absicht 60 g gelöstes Kaliumdichromat, gemischt mit „pearlash". Nach 2 Stunden war er moribund. Es bestanden heftige Krämpfe, die Pupillen waren erweitert, der Puls kaum wahrnehmbar. Per os und per anum wurden grünliche Massen entleert. Der Magen wurde ausgepumpt und nach 9 Stunden war Patient wieder wohl, so dass nur noch Schmerzen in den Schultern und Beinen bestanden.	Genesung binnen einer Woche.	
25	Linstow.	Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medicin, N. F., Bd. 20, Juli 1874, p. 60.	2 Kinder erkrankten 4 Stunden nach dem Verzehren einer theilweis mit Chromgelb gefärbten Tragacanthmasse und starben nach 2 resp. 5 Tagen. Die Erscheinungen bestanden in starkem Erbrechen, Prostration, Röthung des Gesichts, Erythem der Haut und Brust, Sopor, Aussetzen des Pulses, Cheyne-Stokes'sches Athmen.	I. Schleimhaut des Magens und Darms sammetartig, trübe, mit Blutpunkten besetzt, besonders an der Cardia. Rechte Niere blutreicher als die linke. II. An einzelnen Stellen des Magens die mit zahlreichen Blutaustritten versehene Schleimhaut abgelöst, am Pylorus und im Duodenum verdickt und gelockert. Nieren sehr blutreich; aus den Kelchen entleert sich Eiter. Leber beider Kinder verfettet.	Nach der gerichtlichen Untersuchung erhielten beide Kinder zusammen nicht über 0,02 g Chromgelb.

Nr.	Autor.	Journal.	Vergiftungsgeschichte.	Ausgang und Sectionsbefund.	Bemerkungen.
26	O. Hjelt.	Ofversigt Helsingfors 1872; Schmidt's Jahrb., Bd. 170, 1876, p. 232.	Vergiftung eines Erwachsenen durch Lösung von Kaliumchromat.	Im Hirnsinus flüssiges dunkles Blut. Marksubstanz des Hirns von kleinen Blutpunkten dicht durchsetzt. In den Lungen überall im elastischen Lungengewebe verschieden grosse, mit Blut diffundirte Flecke. Magen stark ausgedehnt, enthält eine röthliche, theilweise auch graubraune, leicht flockige Masse; die gleichförmig geröthete und geschwollene Schleimhaut des Magens zeigt einige unbedeutende Ecchymosen, zwischen denen nur wenige kleinere Erosionen entdeckt werden konnten. Nieren fest, wenig blutreich. Der Dünndarm enthält dieselbe Flüssigkeit, wie der Magen. Die Brunner'schen Drüsen und Follikel ragten stark ausgeprägt in der ganzen Ausdehnung des Darmes hervor. Am Ende des Jejunum und Anfang des Ileum die Peyer'schen Plaques geschwollen, hellgrau und stark hervorragend. Harnblase contrahirt, Schleimhaut schiefergrau.	
27	v. Mosetig, citirt bei Falck.	Jahresber. d. I. chir. Abtheilung d. k. k. Wiedener Krankenhauses. Wien 1874; Falck, Toxikologie, p. 144.	Nachdem bei einer Frau ein in Zerfall befindliches Brustcarcinom mit krystallisirter Chromsäure geätzt worden war, trat bald heftiges Erbrechen, intensive Leibschmerzen, Pulslosigkeit, Cyanose, Durchfall und nach einigen Stunden Collaps und Tod ein.	Das Sectionsresultat ist mir unbekannt.	Vergl. auch Stricker's med. Jahrb. 1877, p. 139, wo August Mayer diesen Fall bespricht.

28	J. Bruck, citirt bei Falck.	Pester chirurgische Presse 1877, Nr. 7; Falck, Toxikologie, p. 144.	Ein ganz ähnlicher Fall von äusserlicher Anwendung der Chromsäure mit folgender Vergiftung, der jedoch nicht tödtlich verlief.	Völlige Genesung.
29	M. Johnson.	Medical Times and Gaz. 1877, 20. Oct., p. 447.	Es wird ein Weinglas voll Lösung von Kaliumdichromat, etwa 2 Drachmen des Salzes entsprechend, ausgetrunken. Verabfolgung von Eiweiss und von Senf als Brechmittel nach etwa 20 Minuten. Mehrere Fetzen der Magenschleimhaut werden ausgebrochen. Es erfolgt Genesung unter angemessener symptomatischer Behandlung.	Völlige Genesung.
30	Leopold.	Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medicin, Bd. 27, 1877, p. 29.	6 Personen bekamen nach längerem Einathmen von Bleichromatstaub gelben Auswurf, Appetitlosigkeit, Uebelkeit, Erbrechen, Schmerz in der Nabelgegend und Verstopfung. Die Fäces waren gelb tingirt.	Bei 5 Erwachsenen trat langsam Genesung ein; die sechste Person, ein Kind, starb unter Diarrhöe und Fieber. Die Section ergab Magenperforation. Die Lunge enthielt Bleichromat.
31	Maschka.	Prager Vierteljahrsschrift, Bd. 136, Jahrgang 34, 1877, Nr. 4, p. 37.	Eine 25jährige Frau nahm in suicidialer Absicht ein haselnussgrosses Stück Kaliumchromat. Symptome: Erbrechen, blutige Stühle, Schmerzen im Unterleibe, Collaps, Tod nach 14 Stunden.	Gehirn und seine Häute sehr blutreich. Magen von aussen hellroth, enthält über 1 Lit. chocoladenbraune, alkalische Flüssigkeit. Schleimhaut an der Cardia und dem Pylorus dunkel geröthet, geschwellt, theilweise blutig suffundirt. Darm enthält theils blutige, theils theerige Massen; seine Schleimhaut geschwellt, dunkelroth, blutig imbibirt, an vielen Stellen mit linsen- bis erbsengrossen Substanzverlusten.

Nr.	Autor.	Journal.	Vergiftungsgeschichte.	Ausgang und Sectionsbefund.	Bemerkungen.
32	Jacob.	Bayrisches ärztl. Intelligenzbl. 1878, Bd. 25, Nr. 10.	J. hatte bei einer Frau papilläre Excrescenzen an der Vaginalportion mit Chromsäure betupft und darauf ergiebig ausgespritzt. Nach 1½ Stunden Vergiftungserscheinungen: kleiner Puls, Erbrechen, Singultus. Erholung in einigen Stunden. In einem zweiten Falle wurden ähnliche Vergiftungserscheinungen, welche in 2 Stunden vorübergingen, an einer Frau beobachtet, deren Erosionen der Portio mittelst eines Glasstabes betupft waren, an welchem sich Chromsäure befand.	Völlige Genesung.	
33	Groth, referirt im Pharmaceut. Jahresbericht.	Ageskr. f. Läger 3. R., Bd. 28, 1879, Nr. 12; Pharmac. Jahresb. pro 1880.	Ein Knabe steckte sich ein bohnengrosses Stück Kaliumdichromat in die Nase, worauf heftige Schmerzen in Kopf und Nase und starke Nasensecretion. Nach Verschlucken des Krystalles 3 Tage anhaltendes Erbrechen; ferner Conjunctivitis und rothe Flecken auf der Haut der Arme.	Genesung.	Ein in einigen Büchern erwähnter „Fall Jacubowitz“ scheint mit diesem identisch zu sein.
34	Walker.	The Lancet 1879, p. 464.	Eine Person nahm 0,18 g Kaliumdichromat. Es erfolgte heftiges Erbrechen, Durchfall und Collaps, aber dann Besserung.	Genesung.	
35	Kieser.	Württemb. Correspondenzbl. 1880, Nr. 38.	Tod durch Kaliumbichromat binnen 8 Stunden.	Blut dunkel, dünnflüssig. In den Seitenventrikeln des Gehirns, in der Bauchhöhle und den Pleurahöhlen blutig gefärbtes Serum; Schleimhaut des Larynx und der Trachea hyperämisch.	

36	Robert Ch. Smith.	Brit. med. Journ. 1882, 7. Jan.; Med. Times and Gazette 1882, 7. Jan., p. 6; The Lancet, 11. March., p. 391.	Mit Chromblei gefärbte Baumwolle vergiftete mehr als 60 Arbeiter und Arbeiterinnen, welche sie verarbeiteten. Symptome: intensiver Icterus der Conjunctiven und der Haut; grüne Chromstühle, Chrom im Harn.	Eine Patientin starb. Neben Chrom (?) wurde in der Leber Blei gefunden.
37	N., referirt in Schmidt's Jahrbüchern.	Arsberättelse från Sabbatsberg sjukhus i Stockholm for 1882, p. 174; Schmidt's Jahrb., Bd. 201, 1884, p. 129.	N. beobachtete nach einer intrauterinen Injection von Chromsäurelösung, die bei einem intraparietalen Myom gemacht war, Chromsäurevergiftung. Gleich nach der Injection Erbrechen, Diarrhöe, Schmerz im Bauch. Alles dauert fort, der Allgemeinzustand bleibt schlecht, Blutung und übelriechender Ausfluss. Tod nach 4 Wochen.	Uterushöhle weit, enthält übelriechende, mit Blut gemischte Flüssigkeit; Schleimhaut grünbräunlich und grau verfärbt, zerfallend. In der Vagina 2 Ulcera mit zerfressenen Rändern. Nierensubstanz schlaff, Corticalis geschwollen und anämisch, Fascikel und Basis der Pyramiden weisslich-gelb. Im Fundus des Magens Injection und Ecchymosen, im Pylorustheil Pigmentirung.
38	E. Bernasconi.	Des effets toxiques du bichromate de potasse. Thèse de Lyon 1883.	2 Arbeiter tranken eine Lösung von Kaliumdichromat in 10%iger H_2SO_4 statt Malaga. Erbrechen, Durchfall, heftigste Schmerzen. Tod nach 10 und 23 Stunden.	Oesophagus und Magen grün; Ecchymosen an Lungen und Herz. Im Harn nur Spuren von Chrom. Leber und Nieren verfettet.
39	Macniven.	The Lancet 1884, Nr. 19, p. 320.	Ein 20jähriger Arbeiter nahm in suicidialer Absicht 8 g Kaliumdichromat. Man wusch den Magen aus, reichte Milch, Kalkwasser und Bismuthum subnitricum und injicirte Aether.	Völlige Wiederherstellung am nächsten Tage.

Nr.	Autor.	Journal.	Vergiftungsgeschichte.	Ausgang und Sectionsbefund.	Bemerkungen.
40	F. Falk.	Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 42, 1855, p. 290.	Ein 50jähriger Potator vergiftete sich mit einer unbekannten Menge von chromsaurem Blei. Es folgte Coma und Tod nach 2½ Stunden.	Im Magen ziemlich viel dickliche, goldgelb glänzende Massen; dieselbe Farbe zeigen die Magenwandungen, welche sonst normal sind. Ebenso Inhalt und Wand des Duodenums. Im untersten Theil des Ileum grüngefärbter Inhalt, während die Wandungen gelb sind.	
41	J. Waugh.	The Lancet 1885, 19. Dec., p. 1135.	2 Personen vergifteten sich selbst durch Trinken einer Lösung von 15 g Kaliumdichromat. Die Frau starb, ohne Erbrechen gehabt zu haben, nach 50 Minuten. Der Mann bekam schweren Collaps, wurde aber durch Brechmittel und Analeptica gerettet.	Section wurde nicht gemacht.	
42	Gläser.	Deutsche med. Wochenschrift 1886, Bd. 12, Nr. 17.	Ein 26jähriger Vergolder nahm am Morgen aus Lebensüberdruss „für 5 Pfennige" Kaliumchromat, d. h. etwa 10 g, und bekam sehr bald Brechdurchfall. Erst Abends wurde der Magen ausgespült. Harn enthielt mehrere Tage Eiweiss sowie hyaline und granulirte Cylinder. Nach 10 Tagen Harn normal, jedoch noch längere Zeit Fieber und neue Durchfälle.	Völlige Genesung nach 5 Wochen.	
43	J. J. Reese.	Medical News, vol. LI, Nr. 9, 1887, 27. Aug., p. 229; cf. auch ibid 18. Jun. 1887, p. 676.	Eine Massenvergiftung durch Chromgelb in Pennsylvanien. Mit dem Gifte war jahrelang eine Teigmasse gefärbt worden, die zu Fladen verarbeitet und viel gekauft wurde. Die häufigsten Symptome waren Nausea, Erbrechen grüngelber Massen, Schmerzen im Leibe und den Gliedern und sehr heftige Krämpfe, unter denen bei mehreren Personen der Tod eintrat.	Bei 13 Personen trat der Tod ein. Bei der gerichtlichen Untersuchung wurde nicht nach Chrom gesucht, wohl aber Blei im Gehirn, Rückenmark und Leber nachgewiesen.	Reese glaubt die Vergiftung nur auf Blei beziehen zu müssen; doch spricht seine eigene Schilderung der Symptome für Chrom.

Diese Tabelle bedarf kaum eines Commentars. Sie zeigt, dass die Vergiftungserscheinungen bei Menschen und Thieren sich sehr ähnlich sind und dass die Empfindlichkeit des Menschen gegen die Chromate eine sehr grosse ist. Ich möchte daher, um fernere ähnliche Vorkommnisse möglichst zu verhindern, wie Pelikan (l. c. p. 38) dafür plaidiren, dass man chromsaure Salze aus dem Detailhandel völlig ausschliesst resp. nur gegen Giftschein abgiebt. Falls man dies nicht aufs Strengste durchführt, werden Vergiftungen damit nie seltener werden. Auch an Warnungen des Publicums vor diesen Giften fehlt es noch durchaus. So besinne ich mich sehr genau, dass ich als Knabe in Halle mit chromsaurem Kali vielfach gespielt habe, und dass weder ich noch meine Kameraden vor diesem gefährlichen Spielzeug gewarnt wurden.

VI. Vergleich der Wirkung des Chroms mit der anderer Metalle.

In seiner Wirkung auf den Verdauungstractus und die Nieren schliesst sich das Chrom dem Arsen, Antimon, Kobalt, Platin etc. an und steht auch dem Quecksilber nicht fern. Es hat mit allen genannten Metallen und Metalloiden die Entzündung des Magendarmcanals, verbunden mit Hämorrhagien, die Nephritis und die Resorbirbarkeit bei Application per os gemeinsam. Es braucht hier kaum noch einmal daran erinnert zu werden, dass die Chromsäurepräparate natürlich viel intensiver wirken als die Chromoxydpräparate.

Nach ihrer Resorbirbarkeit vom Magendarmcanal aus zerfallen die Metalle in zwei grosse Gruppen, und zwar in solche, welche leicht, und solche, welche schwer, resp. gar nicht von der intacten Magendarmschleimhaut resorbirt werden. Die Nichtresorbirbarkeit ist zuerst für das Mangan, und zwar von mir, nachgewiesen worden. Welche Metalle sich ihm in dieser Beziehung anschliessen, ist leider noch nicht genügend festgestellt; für das Eisen ist die Nichtresorbirbarkeit zum Mindesten sehr wahrscheinlich gemacht. Auf nachstehender Tabelle sind die Metalle und Metalloide, die beim Vergleich mit Chrom zur Sprache kommen, so gut es ging nach diesem Gesichtspunkt geordnet.

Alle auf genannter Tabelle angeführten Elemente, mit Ausnahme des Mangans und Bleis, wirken in den entsprechenden chemischen Verbindungen auf den Verdauungstractus entzündungserregend: es bleibt entweder bei mehr weniger hochgradiger Hyperämie und Injection, oder es kommt zu spärlichen oder reichlichen Blutextravasaten von verschiedener Grösse. Als Prädilectionsstellen für diese Affectionen sind im Allgemeinen der Magen und die unteren Dünndarmpartien anzusehen, doch gilt dieses nicht für alle genannten Metalle in gleicher Weise und ist nur bei einzelnen deutlich ausgesprochen, wie beim Arsen, Nickel, Kobalt, Quecksilber, Chrom und Beryllium.

Was die Nierenveränderungen betrifft, so hat die Chromnephritis sehr viel Aehnlichkeit z. B. mit der Wismuthnephritis; es handelt sich bei beiden in erster Linie um Necrose an den Epithelien der gewundenen Canälchen und um Exsudat in den Glomeruluscapseln.

Die Herzthätigkeit wird vom Chrom, wie bereits besprochen,

nicht beeinflusst, welche Eigenschaft dieses Metall mit Platin, Nickel, Kobalt, Eisen, Aluminium und Beryllium gemeinsam hat, während die übrigen auf der Tabelle verzeichneten Elemente in höherem oder geringerem Grade lähmend auf das Herz wirken.

Die Ausscheidung der ins Blut gespritzten Metalle findet beim Mangan, wenn nicht ausschliesslich, so doch zum weitaus grösseren Theile durch den Darmcanal statt, bei Chrom und Silber fast ausschliesslich durch die Nieren, bei den übrigen Metallen theils durch den Darm, theils durch die Nieren. Doch bedarf dieses für einige derselben, wie z. B. fürs Blei, noch durchaus weiterer Versuche. Irgend einen chemischen Anhalt für dieses merkwürdige Verhalten kann man in dem bis jetzt vorliegenden Versuchsmaterial nicht finden. Dass neben Darm und Niere sich an der Ausscheidung mancher Metalle auch die Speicheldrüsen, Hautdrüsen, Nasenschleimhautdrüsen, Milchdrüsen etc. betheiligen, ist z. B. für Quecksilber und Thallium festgestellt, für die meisten anderen Metalle jedoch bedarf es durchaus neuer Untersuchungen.

In die nachstehende Tabelle sind von Pander nicht alle Metalle aufgenommen worden, sondern nur diejenigen, welche nach einigermassen vergleichbaren Methoden untersucht worden sind. Die Resultate einer auf Baryum bezüglichen Untersuchung von Alexander Bary [1]) sind deshalb nicht mit berücksichtigt, weil diese Arbeit in einem späteren Bande dieser Institutsarbeiten ausführlich veröffentlicht werden soll.

Eine Umrechnung aller in der Tabelle enthaltenen Dosen pro Kilogramm Kaltblüter und Warmblüter war leider in Folge der Ungenauigkeit der Angaben einzelner Autoren unmöglich.

Vom Chrom sind natürlich in die Tabelle nur die Dosen für Chromoxyd aufgenommen; die für Chromsäure, resp. deren Salze eignen sich zum Vergleiche mit anderen Metallen nicht.

Man ersieht aus der Tabelle trotz ihrer Unvollkommenheit leicht, dass von allen Metallen nur das Silber in Gestalt seiner Oxydsalze ebenso schwach giftig ist, als das Chrom in Form des Oxydes. Die Chromate gehören ganz im Gegensatz dazu zu den giftigsten Metallverbindungen.

---

[1]) Beiträge zur Kenntniss der Baryumwirkung. Inaug.-Dissert., Dorpat 1888, 157 pp.

Metall.	Resorbirbarkeit von Magen u. Darm.	Tödtliche Dosis bei subcutaner Application			Veränderungen am Magen und Darm.	Veränderungen an den Nieren.	Verhalten des Herzens.	Autor.
		Thierart.	als Metalloxyd	als Metall gerechnet.				
Arsen	leicht resorbirbar.	Kaninchen	pro Thier 0,03—0,05	0,023—0,035		Verfettung und Nephritis.	Lähmung der Herzganglien.	Husemann.
Antimon	„	Frosch Kaninchen Hund	pro Thier 0,002 „ „ 0,005 „ „ 0,03—0,05	0,0017 0,004 0,025—0,04	Gastroënteritis, Ecchymosen im Magen u. Darm. Blutiger Darminhalt.	Nephritis nach Kobert.	Abnahme der Herzthätigkeit.	Soloweitschyk.
Platin	„	Frosch Kaninchen Hund	pro Thier „ „ „ „	0,005 0,025—0,04 0,095		Nephritis nach Kobert.	Herzthätigkeit unbeeinflusst.	Kebler.
Quecksilber	„	Frosch Katze	pro Thier 0,002 „ „ 0,10—0,20	0,0018 0,09—0,18	Hyperämie, Erosionen, stärkste Veränderung im unteren Theile des Dünndarms und Dickdarms.	Nephritis, häufig mit Kalkeinlagerung verbunden.	Herzlähmung.	v. Mering.
Blei	„	Frosch Kaninchen Hund	pro Kilo 0,025 „ „ 0,0125 „ „ 0,008—0,01	0,024 0,012 0,009	Erregung der Darmganglien, Koliken, Durchfall.	Nephritis, der Nephritis urica ähnlich.	Frühe Herzlähmung.	Harnack.
Silber	„	Kaninchen	pro Thier	0,3—3,0	Schwellung und Injection. Im Magen zuweilen Ecchymosen.	Parenchymat. Nephritis, zu der die interstitielle hinzukommt.	Zunehm. Beschleunigg. der Herzaction bis zum Tode.	Rozsahegzi.

Metall.	Resorbirbarkeit von Magen u. Darm.	Tödtliche Dosis bei subcutaner Application			Veränderungen am Magen und Darm.	Veränderungen an den Nieren.	Verhalten des Herzens.	Autor.
		Thierart.	als Metalloxyd	als Metall gerechnet.				
Aluminium	leicht resorbirbar.	Frosch Kaninchen Katze Hund	pro Thier 0,02—0,03 „ Kilo 0,30 „ „ 0,25—0,28 „ „ 0,25	0,012—0,016 0,16 0,15 0,13	Gastroënteritis.	Nephritis an den Tubul. contort. u. an den absteigenden Theilen der Henle'schen Schleifen.	Herz ultim. moriens.	Siem.
Chrom	„	Frosch Kaninchen Hund	pro Thier „ Kilo „ „	0,015—0,025 0,50 —3,0 0,22 —1,0	Hyper., Ecchym., Schwell. u. Ulceration d. Follikel; besonders im unteren Theile des Dünndarms.	Parenchymatöse Nephritis mit consecutiver interstitieller.	Herz ultim. moriens.	Pander.
Thallium	„	Frosch Kaninchen Hund	pro Thier 0,03—0,06 „ „ 0,04—0,06 „ „ 0,15		Gastroënteritis.	Höchst wahrscheinlich Nephritis.	Das Herz wird gelähmt.	Marmé.
Cadmium	„	Kaninchen Hund	pro Thier 0,03—0,06 „ „ 0,06—0,09		Gastroënteritis.	Nephritis parenchymatosa.	Das Herz wird gelähmt.	Marmé.
Beryllium	schwer resorbirbar.	Frosch Katze Kaninchen	pro Thier 0,020—0,028 „ Kilo 0,004—0,005 „ „ 0,008—0,010	0,008—0,009 0,002 0,003	Gastroënteritis. Hämorrhagien im unteren Theile des Dünndarms.	Parenchymatöse Nephritis.	Herz ultim. moriens.	Siem.

Wismuth	„	Frosch Hund Katze Kaninchen	pro Thier 0,006--0,010 „ Kilo 0,014—0,020 „ „ 0,025—0,035	0,005—0,009 0,012—0,018 0,022—0,030	Entzündung. Im Magen zuweilen Ecchymosen.	Parenchymat. Nephritis. Necrose d. Tubul. cont. Exsudat in den Capseln d. Glomeruli.	Lähmung der motorischen Ganglien.	Steinfeldt.
Zinn	„	Frosch Kaninchen	pro Thier „ „	0,015—0,020 0,020—0,025	Hyperämie des Darms.	Nephritis.	Abschwächung u. Stillstand d. Herzaction vor dem Tode.	White.
Cer	„		nicht angegeben.		Hyperämie und Ecchymosen.	Hyperämie, nach Kobert Nephritis.	Lähmung der Herzganglien u. Herzmusculatur.	Wasiljew.
Nickel	„	Frosch Kaninchen Katze Hund	pro Kilo 0,080 „ „ 0,009 „ „ 0,010 „ „ 0,007	0,065 0,007 0,008 0,006	Hyperämie, entzündliche Schwellung. (Nickel und Kobalt)	Parenchymatöse Nephritis, nach Kobert. (Nickel und Kobalt)	Herz ultim. moriens. (Nickel und Kobalt)	Stuart.
Kobalt	„		etwas höher als für Nickel.					Stuart.
Eisen	nicht resorbirbar.	Frosch Kaninchen Hund	pro Thier „ Kilo „ „	0,005—0,01 0,025 0,020—0,05	Hyperämie. Im Magen Ecchym.	Hyperämie und bei grossen Dosen Nephritis, nach Kobert.	Herzaction unbeeinflusst.	H. Meyer.
Mangan	„	Frosch Kaninchen Katze Hund	pro Thier 0,003 „ Kilo 0,006—0,008 „ „ 0,008—0,009 „ „ 0,012—0,013	0,002 0,005—0,006 0,006—0,007 0,010—0,013	Keine Entzündg.	Parenchymat. Nephritis mit consecutiver interstitieller.	Früher Herzstillstand im Diastole.	Kobert.

II.

Ueber Cytisin.

Von

Raphael Radziwillowicz aus Warschau.

A. Einleitung.

Unter Cytisus verstehen wir jetzt eine von Linné aufgestellte artenreiche, fast durchweg giftige Pflanzengattung, welche zur Familie der Papilionaceen gehört. Im Alterthum jedoch bezeichnete man mit κύτισος, cytisus oder cytisum eine ganz ungiftige, nützliche Futterpflanze derselben Familie, welche wir seit Linné Medicago arborea nennen.

Das Wort κύτισος hängt nach Victor Hehn[1]) vielleicht mit κότινος, cotinus, wilder Oelbaum, zusammen; jedoch könne es auch aus einer der Sprachen oder Mundarten Kleinasiens stammen. Die meisten übrigen Autoren leiten das Wort κύτισος jedoch von Kythnos, einer der cycladischen Inseln ab, von wo aus diese Pflanze über Griechenland nach Italien eingeführt wurde. Nicht bloss dem eigentlichen Vieh, sondern auch den Hühnern und Bienen galt ihr Laub für zuträglich, ja man schrieb demselben eine so specifische Wirkung auf Vermehrung der Milchsecretion zu, dass man selbst stillenden Frauen ein Decoct aus Cytisusblättern mit Wein reichte. Auch das Kind sollte dadurch gestärkt und sein Wachsthum befördert werden. So kommt es, dass wir diese jetzt für ganz unwirksam geltende Pflanze doch unter den Arzneimitteln, z. B. der Hippokratiker finden (De diaeta II, 360 und De natura mul. 583). Aus gleichem Grunde empfahl sie übrigens auch Aristoteles. Als entzündungswidrig empfahl sie später Paulus von Aegina[2]). Die nicht uninteressanten Details der An-

---

[1]) Culturpflanzen und Hausthiere etc., III. Aufl., Berlin 1877, p. 358.

[2]) The seven books of Paulus Aegineta translated by Francis Adams; Sydenham Edition; London 1847, Vol. III, p. 206.

gaben der Alten über Cytisus sammelte Curt Sprengel[1]), so dass ich mich hier darauf beschränken will, anzuführen, dass von römischen Schriftstellern Marcus Porcius Cato sie noch nicht kennt, wohl aber Marcus Terentius Varro[2]).

Unseren jetzigen Cytisus kannten die Alten wahrscheinlich ebenfalls schon, wenigstens in einigen Species, hatten dafür aber andere Bezeichnungen.

So erwähnt Theophrast[3]) unter dem Namen κολουτέα eine Pflanze, welche man häufig für Colutea arborescens erklärt hat, die aber nach Paulet und Strumpf[4]), sowie nach Lenz[5]) unser Cytisus Laburnum ist. Freilich passt der von Theophrast gemachte Zusatz „ein Baum, welcher die Schafe erstaunlich fett macht" zu dieser Deutung nicht gut, obgleich die Blätter relativ ungiftig sind. Plinius (XVI, 31) nennt den Baum bereits Laburnum und weiss, dass „die Bienen seine Blüthen nicht berühren".

Celsus[6]) führt unter den Bestandtheilen eines Linderungsmittels bei Nervenleiden eine Pflanze Aspalathus an, welche von allen Commentatoren für Cytisus laniger Cand. s. Spartium villosum Vahl. erklärt wird. Eine Pflanze desselben Namens kommt zwar schon bei Hippokrates vor, aber Littré[7]) und Fraas[8]) erklären dieselbe für Genista acanthoclada, eine Ansicht, der sich auch Daremberg[9]) anschliesst. Bussemaker[10]) hält dieselbe Pflanze für Spartium villosum Vahl. oder horridum Vahl. Plato[11]) lässt mit Aspalathos im Hades die Tyrannen gegeisselt werden.

Auch Theokrit[12]) führt IV, 57 einen dornigen Strauch ἀσπάλαθος an. Die Scholien bemerken dazu ausdrücklich, dass die darunter zu verstehende Pflanze giftig sei, so dass Hirsche, welche man damit verwunde, sterben müssten. Dies könnte allerdings auf unseren Cytisus passen.

Dioscorides[13]) widmet zwei heilkräftigen Pflanzen, welche er ebenfalls ἀσπάλαθος nennt, ein ganzes Capitel. Er sagt darin unter

---

[1]) De Cytisis Veterum in Antiqu. botanic. specimen, p. 35.

[2]) Vergl. darüber Ernst Meyer, Gesch. d. Botanik, Bd. 2, p. 366.

[3]) Theophrasti Eresii quae supersunt opera et excerpta quatuor tomis comprehensa explicare conatus est Gottlob Schneider, Lipsiae 1818, lib. III, cap. 17.

[4]) F. L. Strumpf, Syst. Handb. d. Arzneimittellehre, Berlin 1855, Bd. 2, p. 190.

[5]) H. O. Lenz, Botanik der alten Griechen und Römer, Gotha 1859, p. 716.

[6]) Aulus Cornelius Celsus, Acht Bücher von der Arzneikunde, übersetzt von B. Ritter, Stuttgart 1840, p. 305.

[7]) E. Littré, Oeuvres complètes d'Hippocrates, Paris 1839, T. VIII, p. 447.

[8]) C. Fraas, Synopsis plantarum florumque classicarum, München 1845, p. 49.

[9]) Oribas. T. II, p. 499, 11 und p. 513, 18. Daremberg schreibt genêt anthoclade, meint aber offenbar acanthoclade. cf. Henric. Stephani, Thesaurus gr. ling., Vol. I, 1831, p. 2205.

[10]) Schol. Oppian. p. 663.

[11]) Rep. X, p. 616.

[12]) Theokrit's Idyllen mit deutschen Erklärungen von Herm. Fritsche, II. Aufl., Leipzig, Teubner 1869, p. 89.

[13]) Medicorum Graecorum opera quae exstant Editio Kuehniana Vol. XXV continens Pedanii Dioscoridis Anazarbei de materia medica libri V Commentario illustr. Curtius Sprengel, lib. I, cap. XIX, p. 36.

anderem, dass die eine derselben eine erwärmende Wirkung habe und zur Behandlung fressender Geschwüre an den Geschlechtstheilen geeignet sei. Das Decoct wirke urintreibend. Für die Deutung derselben als Cytisus spinosus Lam. und C. laniger Cand. tritt Sprengel[1]) entschieden ein; L. Hahn[2]) dagegen bezweifelt es, ohne Gründe für seine Zweifel beizubringen. Ich schliesse mich daher der Deutung von Sprengel an.

Plinius[3]), der in Buch XII, Cap. 52 theilweise das von Dioscorides Gesagte wiederholt, verwechselt im Buch XXIV, Cap. 68 unsere Pflanze irrthümlicher Weise mit der Walkerdistel Dipsacus fullonum L. Wittstein[4]) in seiner Uebersetzung des Plinius hält den echten Aspalathus für Genista acanthoclada Dec.

Galen[5]) hebt besonders die „austrocknende“ Eigenschaft des Aspalathus hervor, worunter er wahrscheinlich das Vermögen, die Secretion und Excretion anzuregen, und die dadurch bedingte Wasserverarmung des Körpers versteht. Er sagt: „auf beiden Wegen trocknet er aus und kühlt; deswegen ist er bei faulen Geschwüren und Schwellung anzuwenden.“

Alexander von Tralles[6]) will in einer complicirten Arznei, welche neben Honig, Rosinen, Safran etc. auch 3 Drachmen ἀσπάλαθος enthält, ein vorzügliches Mittel gegen die kalte Dyskrasie der Leber gefunden haben.

Die obigen Angaben sind zwar nicht die einzigen der antiken Schriftsteller über Cytisus, aber doch die wichtigsten. Sie zeigen, dass die Alten ohne Frage von der Anwesenheit eines activen Principes in den genannten Cytisusspecies vielleicht eine, wenn auch sehr unklare Vorstellung hatten.

Erst seit dem Ende des 16. Jahrhunderts, seitdem man verschiedene Cytisusarten, hauptsächlich den Cytisus Laburnum L., d. h. unsern Goldregen[7]), als Schmuck- und Zierpflanze in den Gärten Süd- und Mitteleuropas zu cultiviren begann, wurden auch die giftigen Eigenschaften desselben von Neuem, bei Gelegenheit zufälliger Vergiftungen festgestellt und auch die therapeutische Verwerthung geprüft[8]). Der erste Vergiftungsfall ist dem Dictionnaire encyclopédique zufolge aus England datirt; später sind auch in Frankreich, besonders zahlreich aber in Deutschland mehrere solche Fälle vorgekommen. So

---

[1]) Ibid. p. 359.

[2]) Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales, herausg. von A. Dechambre, Paris 1880, p. 272.

[3]) Plinii Secundi Naturalis Historiae libri XXXVII, Editio Tauchnitz.

[4]) G. C. Wittstein, Die Naturgeschichte des C. Plinius Secundus, Leipzig 1881, Bd. 2, p. 36.

[5]) Claudii Galeni Opera omnia, Editio Kuehniana, T. XI, p. 840.

[6]) Alexander von Tralles, Original, Text und Uebersetzung nebst einer einleitenden Abhandlung. Ein Beitrag zur Geschichte der Medicin von T. Puschmann, Bd. 2, p. 411, Wien 1879.

[7]) Die Franzosen nennen diesen Baum aubours oder faux ebénier, die Engländer base tree. Das lateinische Wort laburnum soll aus alburnum = Splint entstanden sein.

[8]) Die Schrift von Borgen de Laburno, Nova acad. cur. nat. II, 54, war mir leider nicht zugängig. Ebensowenig die Mittheilung von Tollard und Vilmorin, Bull. de pharm. I, 48.

bekam der Goldregen als Heilmittel allmählig eine ausgedehnte und vielseitige Anwendung; er wurde gegen Cephalalgien, Hämorrhagien, Blennorrhagien, Anginen u. s. w. angewandt. Diese Anwendung war natürlicher Weise eine rein empirische, da keine wissenschaftlichen Untersuchungen über die physiologische Wirkung auf den thierischen Organismus vorlagen; aber sie war doch nicht ganz unrichtig, denn wir werden unten sehen, dass gewisse Formen von Cephalalgie noch jetzt damit behandelt werden können.

Meines Wissens ist Th. Scott Gray [1]) der Erste gewesen, der im Jahre 1862 Cytisus Laburnum einer eingehenden pharmakologischen Untersuchung unterzog. Er vergiftete Katzen, Kaninchen, Hunde, Frösche mit einem Decoct der Pflanze und ging damit so weit, dass er selbst Menschen das Mittel experimenti causa eingab. Die Resultate, zu denen er gelangte, resumirt er folgendermassen: Auf welchem Wege auch immer Cytisus in den Organismus eingeführt wird, das Wirksame daraus gelangt ins Blut und wirkt einerseits direct auf die Nervencentra, hauptsächlich auf das Respirationscentrum, andererseits stört es die Umbildung des venösen Blutes in das arterielle und beeinträchtigt auf diese Weise die schon durch das Gift direct stark mitgenommenen Centra und führt schliesslich zum Tode durch Lähmung der Respirationsmusculatur. Das Herz schlägt noch nach dem Tode; bei der Section findet man das rechte Herz dilatirt, voll von schwarzem Blute, den linken Ventrikel contrahirt. In den Organen keine Spur von Entzündung. Bei Menschen soll nach geringer Excitation des Nervensystems, des Pulses und der Respiration Schläfrigkeit und Torpor eintreten.

Drei Jahre nach der Publication der Scott'schen Arbeit gelang es Husemann und Marmé [2]), den alleinig wirksamen Stoff aus Cytisus Laburnum in Gestalt eines Alkaloides, Cytisin genannt, zu isoliren; die Versuche, welche sie mit diesem Alkaloid angestellt haben, führten zu folgenden Resultaten. Ueber die primäre Todesursache der mit Cytisin vergifteten Thiere stimmen sie mit Scott überein; sie besteht in einer Lähmung des Respirationscentrums mit terminalen Krämpfen oder ohne dieselben. Bezüglich der Einwirkung auf das Herz stellen sie sich dagegen schroff Scott gegenüber. Sie behaupten, dass die Herzganglien, ebenso die im Sympathicus und Halsmark verlaufenden Beschleunigungsfasern gelähmt werden. Ausserdem bedingt nach ihnen Cytisin eine Erregung des vasomotorischen Nervensystems und dadurch eine allgemeine Blutdruckssteigerung, ferner eine anfänglich vorübergehende Erregung mit consecutiver Lähmung des Rückenmarks und der peripheren Nerven, endlich (wenigstens bei Ziegen constant) Diurese, Erbrechen, Salivation und gesteigerte Peristaltik.

---

[1]) Th. Scott Gray, An inquiry into the chemistry and properties of the Cytisus Laburnum. Edinb. Med. Journal 1862, T. VII, p. 908 und 1025; mir nicht im Original, sondern nur in einem Referate zugängig.

[2]) A. Husemann und W. Marmé, Zeitschrift für Chemie 1865, p. 161. — A. Husemann, Jahrb. d. Pharmacie 31, 1, ref. in Zeitschr. f. Chemie 1869. — W. Marmé, Göttinger gelehrte Nachrichten 1871, Nr. 24, 14 und 15, ref. in dem Buche „Die Pflanzenstoffe“ von Th. und A. Husemann und A. Hilger, II. Aufl., Bd. 2, p. 1027, Berlin 1884. Trotz allen meinen Bemühungen konnte ich die beiden Originalarbeiten nicht bekommen, da sie in Dorpat nicht vorhanden sind.

So stand die Frage über die Wirkungsweise des Cytisins auf den thierischen Organismus, als ich auf Professor Kobert's Veranlassung, der durch E. Merck das Präparat zum Zwecke therapeutischer Verwerthung hatte in den Handel bringen lassen, im pharmakologischen Institute zu Dorpat meine Arbeit begann. Der Mühe des Selbstdarstellens war ich überhoben, da das von Merck gelieferte Präparat, ein prachtvoll krystallisirtes salpetersaures Salz, wohl sicher von Niemand hätte besser dargestellt werden können. Meine Aufgabe bestand vielmehr nur darin, die Lücken in den Arbeiten meiner Vorgänger auszufüllen und die von ihnen gewonnenen Resultate, soweit sie zweifelhaft waren, einer Controlle zu unterwerfen.

Als ich schon mit meinen Experimenten beschäftigt, ja sogar fertig war, erschienen zwei neue Arbeiten über dieselbe Frage, eine von Marmé [1]), die andere von Prevost und Binet [2]).

Da aber die beiden Arbeiten, trotzdem dass sie manches Neue zu Tage förderten, vieles aber von mir Beobachtete unberücksichtigt lassen und mit manchen meiner Resultate in Widerspruch stehen, erachtete ich es für nützlich, meine Experimente weiter fortzusetzen. Die Resultate übergebe ich jetzt [3]) der Oeffentlichkeit mit der Hoffnung, dass dieselben vielleicht Einiges zur Kenntniss eines pharmakologisch so interessanten Körpers wie des Cytisins beitragen werden.

B. Chemischer Theil.

I. Historisches.

Die ersten Versuche aus dem Goldregen, Cytisus Laburnum, den wirksamen Stoff zu isoliren, sind von Chevallier und Lassaigne [4]) gemacht worden; das aber, was sie dargestellt und was sie Cytisin [5]) genannt haben, war kein reiner chemischer Körper. Nach Husemann und Marmé [6]) ist das Chevallier-Lassaigne'sche Cytisin nichts

---

1) W. Marmé, Neue Untersuchungen über die Wirkung des Cytisinnitrates. Separatabdruck aus den Nachrichten der königl. Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen, Nr. 71 887.

2) Recherches expérimentales relatives à l'action physiologique du Cytisus Laburnum par J. L. Prevost et P. Binet. Separatabdruck aus Revue médicale de la Suisse romande 1887.

3) Ueber Nachweis und Wirkungen des Cytisins. Inaug.-Dissert., Dorpat 1887, 78 pp.

4) Chevallier und Lassaigne, Journ. de Pharmacie et de Chimie, T. IV, p. 340, T. VII, p. 235, referirt bei Husemann und Marmé.

5) Der Name Cytisin scheint sogar noch älteren Datums zu sein. Strumpf (l. c.) erwähnt Bd. 2, p. 157 (1855) als actives Princip der Samen von Cyt. Laburnum das Cytisin als synonym mit Cytisusbitter und setzt hinzu, dass es sich auch noch in Cyt. alpinus L., in Anagyris foetida L., Coronilla foetida L. und in Cassia Senna finde. Dasselbe soll Erbrechen, Durchfall und heftige Zufälle erregen. Auf p. 191 heisst es dann weiter: „Peschier und Jacquemin fanden in Securigera Coronilla und Coronilla varia Cytisin (Journ. de Chimie méd. 1830, Févr., p. 65), was auf ihre arzneiliche Verwandtschaft mit Cytisus Laburnum deutet. In der That sind alle drei Pflanzen in gleicher Weise giftig."

6) Siehe das Citat auf der vorigen Seite.

anderes, als ein Extract im pharmaceutischen Sinne des Wortes. Th. Scott, dessen Arbeit ich ebenfalls schon (p. 59) erwähnt habe, trennte drei nach ihm im Cytisus Laburnum enthaltene giftige Substanzen von einander: zwei Bitterstoffe, Cystinea [1]) und Laburnin, und eine organische Säure, die Laburninsäure. Sie sind alle im Wasser leicht, in Alcohol dagegen sehr schwer löslich. Die Laburninsäure erhält man durch Fällung eines wässerigen Aufgusses der Samen mit Bleiacetat und Zersetzung des so gebildeten laburninsauren Bleies mit Schwefelwasserstoff. Cystinea und Laburnin werden von einander vermittelst Methylalcohol getrennt, welcher nur die Cystinea löst. — Diese drei Stoffe wurden später von Niemand anerkannt. Drei Jahre später (1865) fanden vielmehr Husemann und Marmé im Cytisus Laburnum zwei ganz neue giftige Substanzen, Cytisin und Laburnin. Genaue Untersuchungen haben jedoch dann ergeben, dass Laburnin kein besonderer Stoff ist, sondern nur unreines Cytisin. Weiter fanden die genannten Autoren, dass Cytisin ein Alkaloid von stark basischen Eigenschaften ist. Sie untersuchten diese genau chemisch und stellten auch die Formel des neuen Körpers fest. Deswegen gelten sie, und zwar mit Recht, in der deutschen Wissenschaft als die Entdecker des Cytisins. Die Franzosen dagegen behaupten, dass Chevallier und Lassaigne die Entdecker des Cytisins seien, worin ihnen aber kaum eine andere Nation beistimmen dürfte.

II. Vorkommen.

Nach Husemann und Marmé ist das Cytisin ein Alkaloid, dem die Formel $C_{20}H_{27}N_3O$ zukommt, und das zuerst nur in den reifen Früchten des Goldregens, Cytisus Laburnum, dann auch in der Wurzelrinde entdeckt wurde. In kleinerer Menge traf es Husemann auch in unreifen Schoten und Blüthen und spurenweise in den Blättern an. — Früchte und Wurzelrinde zeigen den grössten Cytisingehalt.

Es kommt aber nicht nur im Goldregen, C. Laburnum, vor; Husemann und Marmé fanden es nämlich auch im Cytisus alpinus, C. supinus, C. elongatus, C. Weldeni, C. sessilifolius und C. hirsutus, nicht dagegen in Cytisus (Lembotropis) nigricans.

Cornevin's [2]) Untersuchungen über Cytisingehalt verschiedener Cytisusarten weichen von denjenigen Husemann's und Marmé's ziemlich ab. Nach ihm sollen C. Laburnum, C. alpinus, C. purpureus, C. Weldeni, C. biflorus, C. Alschingeri und C. elongatus die giftigsten Species sein, C. nigricans, C. proliferus und C. supinus erklärt er für weniger gefährlich, C. sessilifolius, C. argenteus und C. capitatus sogar für vollständig giftfrei.

---

[1]) Inwiefern die Scott'sche Cystinea dem Cytisin entspricht, konnte ich nicht ermitteln. Da ich weder die Scott'sche noch die Husemann-Marmé'sche Arbeit im Original hatte, so musste ich mich mit den genannten Referaten begnügen, wo nichts Genaueres über Laburnin und Cystinea steht; nur über Laburninsäure heisst es, dass sie nach Marmé und Flügge (Götting. gel. Nachr. 1875, 23, 614) ein Gemenge organischer und anorganischer Säuren sei.

[2]) C. H. Cornevin, Des plantes vénéneuses, p. 284. Paris bei Firmin Didot. 1887.

Mir ist es gelungen, nach einer weiter unten zu besprechenden Methode Cytisin noch in folgenden Cytisusarten zu finden: C. Adami, B. ratisbonensis β minor, C. ratisbonensis Schäf. und C. polytrichus, dagegen nicht in C. uralensis.

Was die schon früher von meinen Vorgängern untersuchten Arten anlangt, so fand ich Cytisin in C. Laburnum und C. supinus (übereinstimmend mit Marmé). Andere Cytisusarten konnte ich nicht untersuchen, da sie im hiesigen Botanischen Garten nicht vorhanden sind.

III. Darstellung und Eigenschaften.

Husemann und Marmé benutzten für das Cytisin folgende Darstellungsart. Die gröblich zerkleinerten Samen werden mit kaltem, schwach mit Schwefelsäure angesäuertem Wasser wiederholt extrahirt, die vereinigten Auszüge mit Kalk beinahe neutralisirt, nach dem Absetzen des Niederschlages colirt und die Colatur durch Ausfällen mit Bleiessig gereinigt. Das fast farblose Filtrat wird mit Schwefelsäure vom Blei befreit, mit Soda neutralisirt, stark eingedampft und unter allmähligem Zusatz von so viel Soda, dass die Reaction immer schwach alkalisch bleibt, mit Gerbsäure ausgefällt. Die Gerbsäureniederschläge werden, da sie beim Aufbewahren harzig zusammenballen, sogleich mit überschüssiger, feingeschlemmter Bleiglätte vermischt und damit so lange unter beständiger Ersetzung des verdampften Wassers im Wasserbade erhitzt, bis die Masse an kochenden Weingeist keine Gerbsäure mehr abgiebt. Hierauf wird vollständig eingetrocknet und der gepulverte Rückstand mit kochendem Weingeist erschöpft. Der weingeistige Auszug wird bis zur Syrupconsistenz concentrirt, mit Salpetersäure bis zur stark sauren Reaction und darauf mit dem 6—8fachen Volumen absoluten Alcohols versetzt. Nach einigen Stunden wird die Flüssigkeit von der ausgeschiedenen harzartigen Substanz klar abgegossen und mehrere Tage der Ruhe überlassen. Es krystallisirt salpetersaures Cytisin heraus.

Das freie Cytisin wird von der Salpetersäure mit Kalihydrat abgetrennt und erscheint dann als eine weisse, strahlig krystallinische, an der Luft trocken bleibende Masse von bitterlichem Geschmack und ohne Geruch. Bei vorsichtigem Erhitzen lässt es sich namentlich im Wasserstoffstrome vollständig in Gestalt etwas dünner, biegsamer und sehr langer Nadeln und Blättchen sublimiren. Bei 154 ° C. kurz vor dem Verdampfen schmilzt es zu einer schwach gelblichen öligen Flüssigkeit, die beim Abkühlen krystallinisch wird. Es reagirt stark alkalisch. Von Wasser wird es in jedem Verhältniss, beinahe eben so leicht auch von Weingeist gelöst; dagegen löst es sich in wasserfreiem Aether, Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff so gut wie gar nicht.

Die Zusammensetzung des Cytisins wurde von Husemann durch die Analyse der freien Base sowohl als verschiedener ihrer Salze und Doppelsalze ermittelt und der Formel $C_{20}H_{27}N_3O$ entsprechend gefunden.

Sonstige Eigenschaften. Das Cytisin ist eine der stärksten Pflanzenbasen. Es fällt die Erden und die Oxyde der schweren Me-

talle aus ihren Salzlösungen und macht schon in der Kälte das Ammoniak aus seinen Verbindungen frei.

Die löslichen Cytisinsalze schmecken bitterer als die freie Base. Die einfachen Salze sind meistentheils zerfliesslich oder doch nur schwierig krystallinisch zu erhalten. Nur das salpetersaure Salz $C_{20}H_{27}N_3O\,2HNO_3 + 2H_2O$ besitzt ein ausgezeichnetes Krystallisationsvermögen; es krystallisirt in grossen, dicken, wasserklaren monoklinischen Prismen, die bei 100—110° unter Verlust des Krystallwassers undurchsichtig und porzellanartig werden. Es reagirt sauer. Von kochendem Wasser erfordert es weniger als sein gleiches Gewicht zur Lösung, löst sich aber auch in kaltem Wasser und wässerigem Weingeist gut, schwierig dagegen in absolutem Alcohol und gar nicht im Aether. So weit die Angaben von Husemann und Marmé, die ich durch folgende Angabe ergänze. Im Amylalcohol löst sich salpetersaures Cytisin schwer, leicht dagegen, wenn man die saure Reaction dieses und anderer Salze mit Ammoniak beseitigt und etwas erwärmt.

Reactionen. Das Cytisinnitrat wird von concentrirter Schwefelsäure farblos gelöst; die Lösung wird von Kaliumbichromat erst gelb, dann braun, endlich grün gefärbt. Wenn man die Krystalle des Nitrats in concentrirter Schwefelsäure erwärmt, wird die Lösung orange.

Concentrirte Salpetersäure löst die freie Base und das Nitrat farblos; beim Erwärmen tritt orangegelbe Färbung ein, die bei Zusatz von Kali chloricum hellgelb wird.

Erdmann's Reagens [1]) löst Cytisinnitrat dunkel orangegelb; die Färbung wird immer heller, bis sie am dritten Tage ganz strohgelb wird.

Buckingham's Reagens [2]) löst das Nitrat mit intensiv orangegelber Farbe.

Bloxam's Reagens [3]) entsteht, wenn man Kaliumchloratlösung mit so viel starker Salzsäure mischt, dass eine gelbe Farbe entsteht, und dann mit Wasser verdünnt, bis die Färbung sehr hellgelb ist; von diesem Reagens giebt man allmählig zu der Lösung des Alkaloides in Salzsäure, wobei man nach jedem Zusatz kocht. Dieses Reagens ist auf Cytisinnitrat ohne Veränderung. Setzte ich nach dem Abkühlen aber schwaches Ammoniak hinzu, so färbte sich die Lösung intensiv grün; beim Kochen und beim Stehen wurde sie bald braun.

Sonnenschein's Reagens (Phosphormolydänsäure in saurer Lösung) giebt mit Cytisin eine flockige Fällung, die noch bei der Concentration 1 : 4000 deutlich sichtbar ist.

Bouchardat's Reagenz (Jod-Jodkaliumlösung) giebt starke Trübung bis zur Verdünnung 1 : 25000.

Mayer'sche Lösung (Kaliumquecksilberjodid) giebt eine gelbliche Fällung und noch bei 1 : 10000 wenigstens eine grüne Trübung.

---

[1]) Dasselbe wird hergestellt durch Mischen von 6 Tropfen Salpetersäure (1,25 Gew.) mit 100 ccm Wasser und Zusatz von 10 Tropfen dieser Lösung zu 20 ccm reiner concentrirter Schwefelsäure.

[2]) Dasselbe ist eine unter Erwärmen bewirkte Lösung von 1 g Ammoniummolybdat in 16 g reiner concentrirter Schwefelsäure.

[3]) Ch. L. Bloxam, Chem. News 1887, p. 55 u. 155.

Marmé's Reagens (Kaliumcadmiumjodid) giebt bei einer Concentration des Alkaloides von 1 : 50 reichliche Trübung, weisslichgelbe Flocken, die sich wiederum rasch in der Flüssigkeit auflösen; bei neuem Cytisinnitratzusatze entsteht wieder eine Trübung, die sich allmählig auflöst. Aus der vollkommen klaren Lösung scheiden sich beim Stehen durchsichtige krystallinische Nadeln ab.

Scheibler's Reagens (Phosphorwolframsäure) giebt in saurer Lösung noch eine deutliche Fällung bei einer Concentration von 1:30000.

Goldchlorid giebt einen schmutzigbraunen Niederschlag bei 1:4000, der beim Verdunsten krystallisirt (Nadeln). Die Krystalle sind in Alcohol unlöslich.

Platinchlorid giebt direct keine Fällung, selbst nicht mit den stärksten Lösungen. Nach dem Verdunsten bilden sich jedoch Schneeflocken ähnliche Krystalle, die in Alcohol unlöslich sind.

Gerbsäure giebt bei der Concentration 1 : 1000 in neutraler Lösung einen voluminösen Niederschlag, der im überschüssigen Ammoniak sehr leicht löslich ist; in Salzsäure löst sich der Niederschlag auch, jedoch schwerer als in Ammoniak. Endlich löst auch ein Ueberschuss von Gerbsäure den Niederschlag wieder auf.

Quecksilberchlorid, Pikrinsäure und Chlorwasser bewirken keine Fällung, ebenso wenig Ammoniak und ätzende und kohlensaure Alkalien.

IV. Nachweis des Cytisins in Gemengen.

Zum Nachweis des Alkaloides im Harn und Körperflüssigkeiten benutzte ich die Dragendorff'sche Methode. Die Thatsache, dass Cytisinnitrat im Amylalcohol in Gegenwart von Ammoniak löslich ist, diente mir dabei als Ausgangspunkt. Mei Verfahren war folgendes:

Die zu untersuchende Flüssigkeit wurde durch Ammoniakzusatz stark alkalisch gemacht und mit dem gleichen Volumen Amylalcohol circa 15 Minuten lang ausgeschüttelt; nach längerem Stehen trennte sich die Amylalcoholschicht von der unteren Flüssigkeitsschicht; die Amylalcoholschicht wurde vorsichtig mit einer Pipette gesammelt, verdunstet, der Rückstand in Wasser gelöst und auf Cytisin geprüft.

Das Minimum, welches ich auszuschütteln vermochte, war 0,0001 g aus 2 ccm Lösung.

Auf diese Weise ist es mir gelungen, Cytisin im Harne und im Speichel nachzuweisen, während ich eine Ausscheidung vom Blute aus in den Magen selbst bei ungeheuren Dosen nicht zu constatiren vermochte. Ebenso wenig war ich auch im Stande, die Gegenwart des Cytisins in den Organen (Leber, Niere, Magenwand) nachzuweisen. — Die Ursache dazu liegt wahrscheinlich darin, dass das Cytisin sehr rasch den Organismus passirt (cf. pharmakologischer Theil) und also gar nicht in den Organen abgelagert wird.

Um mein Verfahren besser illustriren zu können, erlaube ich mir hier einige Protokolle anzuführen.

1 mg Cyt. nitr. in 2 ccm Wasser gelöst, wird mit Ammoniak versetzt und mit 2 ccm Amylalcohol etwas erwärmt und ausgeschüttelt.

Die nach längerem Stehen scharf sich von einander trennenden

Schichten werden mittelst eines Scheidetrichters oder durch Abheben mit der Pipette vorsichtig von einander getrennt. — Die Amylalcoholschicht wird im Uhrschälchen verdunstet; der Rückstand in etwas Wasser gelöst, giebt mit Mayer'scher Lösung deutliche Fällung; ebenso mit Bouchardat'scher Lösung und mit Phosphorwolframsäure, nach dem Zusatze von etwas Salzsäure.

Dasselbe Verfahren mit 0,1 mg Cyt. nitr. gab bei 1 ccm Wasser und 2 ccm Amylalcohol deutliche Reactionen mit den oben genannten Reagentien.

Beim Ausschütteln von 0,05 mg Cyt. nitr. aus 2 ccm Wasser konnte ich keine Reaction bekommen.

Auch aus Harn wurde nach dieser Methode das Alkaloid wieder gewonnen. So wurde der Harn einer vergifteten Katze (cf. Protokoll Nr. IV) mit Ammoniak versetzt, mit Amylalcohol warm ausgeschüttelt und so deutliche Reaction mit Phosphorwolframsäure und Kaliumquecksilberjodid erhalten, obwohl die Harnmenge nur gering (10 ccm) war.

Bei den Untersuchungen, die ich zur Prüfung des Vorhandenseins des Cytisins in den Organen angestellt habe, wandte ich dasselbe Verfahren an, nur dass ich zu diesem Zwecke den spirituösen Auszug, worin das Cytisin leicht löslich ist, benutzt habe, um letzteres auf diese Weise von verschiedenen durch Alcohol gefällten Substanzen zu befreien. Der Verdunstungsrückstand des filtrirten Alcoholauszugs wurde mit Wasser aufgenommen, wieder filtrirt, eventuell mit phosphorsaurem Natron oder Bleiacetat geklärt und dann wie oben mit Ammoniak versetzt und ausgeschüttelt. Das Resultat dieser Versuche war, dass ich zu den Organen zugesetztes Cytisin stets wiederfand, auch wenn die Menge äusserst gering war; in den Organen von mit Cytisin vergifteten Thieren konnte ich dagegen das Alkaloid nie auffinden, selbst nicht in der Niere von Thieren, welche enorme Dosen bekommen hatten. Ich kann mir dies nur so erklären, dass das Cytisin sehr rasch den Organismus wieder verlässt.

Mit Benutzung eben dieser Methode ist es mir gelungen, die Gegenwart von Cytisin in verschiedenen Cytisusarten nachzuweisen, wie ich vorhin bereits erwähnt habe.

Die zu untersuchenden Pflanzentheile wurden zerkleinert, mit Wasser 3 Stunden lang gekocht und das Decoct 24 Stunden sich selbst überlassen. Sodann wurde die Flüssigkeit filtrirt und auf ein kleineres Volumen eingedunstet, mit Ammoniak stark alkalisch gemacht und mit gleichem Volumen Amylalcohol ausgeschüttelt, die Amylalcoholschicht verdunstet, der Rückstand in Wasser gelöst. Ein Theil der so gewonnenen Lösung wurde chemisch (mit Phosphorwolframsäure, Jod-Jodkalium, Kaliumquecksilberjodid), der andere physiologisch (am Frosch) geprüft.

Die Resultate der Untersuchungen sind oben angegeben.

C. Pharmakologischer Theil.

I. Allgemeinerscheinungen.

Die Wirkung des Cytisins ist bei allen Wirbelthierklassen qualitativ im Wesentlichen die gleiche. Die Empfindlichkeit gegen dieses Gift ist dagegen sehr verschieden und wenig von der Höhe der Thierklasse abhängig; so ist eine Katze zum Beispiel über 40 Mal empfindlicher als eine Ziege, aber nur 3 Mal so empfindlich wie ein Huhn (immer pro Kilogramm gerechnet).

Das Gift afficirt bei sämmtlichen Wirbelthieren dieselben Organe und Organsysteme in derselben Reihenfolge. Die Applicationsstelle ist nur für die Bestimmung der toxischen Dosis von Belang; die Symptome bleiben immer dieselben, ganz gleich, auf welchem Wege man das Gift darreicht.

Bevor ich nun zur Besprechung der Art und Weise komme, wie das Cytisin die einzelnen Functionen des thierischen Organismus beeinträchtigt, möchte ich in aller Kürze die äusserlich sichtbaren Symptome einer Cytisinvergiftung schildern, wie sie mehr oder weniger bei allen Wirbelthieren auftreten. Dieselben unterscheiden sich bei Application verschiedener Giftmengen nur quantitativ von einander.

Ganz kleine Mengen, bei denen aber schon eine therapeutische Wirkung eintritt, rufen, abgesehen von der bei Menschen beobachteten Steigerung der Pulsfrequenz, keine äusserlich sichtbaren Veränderungen hervor.

Bei der Darreichung einer etwas grösseren Dosis des Alkaloids sehen wir nur leichte Excitation des Nervensystems und Beschleunigung der Athmung und des Pulses; diese Symptome gehen rasch vorüber und das Thier erholt sich binnen einer Stunde.

Ist die Giftmenge noch grösser, so sehen wir die Nausea sich zum wiederholten Erbrechen steigern und die Athmung in solche Dyspnoë ausarten, dass schliesslich Athemstillstand erfolgt. Das Herz bleibt dabei unbeeinflusst und schlägt noch lange nach dem Aufhören der Athmung fort. In Bezug auf das Nervensystem haben wir in solchen Fällen Folgendes zu notiren. Zuerst tritt eine deutliche Schwäche der Thiere zu Tage, sie können sich nicht aufrecht halten und sinken bei Gehversuchen zu Boden. Nach einiger Zeit treten Krämpfe des ganzen Körpers (inconstant) ein, denen bald eine complete Lähmung folgt. Die Thiere reagiren auf die stärksten Reize nicht. Das Verhalten der Pupille ist nicht constant. In der Mehrzahl der Fälle beobachtete ich eine Verengerung derselben, der später eine Erweiterung folgte. Nach einigen Stunden schwinden bei künstlicher Athmung die Symptome allmählig und die Thiere erholen sich vollständig. Erfolgt bei nicht eingeleiteter künstlicher Athmung der Tod, so ist der Moment seines Eintrittes schwer zu constatiren, indem allmählig Athmung und Reflexerregbarkeit auf Null herabsinken.

Von 48 Experimenten, die ich bezüglich der Feststellung der letalen Dosis und zum Zweck des Studiums der äusserlich sichtbaren Symptome gemacht habe, führe ich folgende an.

Versuch I. Hund von 8600 g. 13./XI., 10 Uhr 49 Min.: 10 mg Cyt. nitric. subcutan. 10 Uhr 55 Min.: Das Thier wird unruhig. Nausea. 11 Uhr 7 Min.: Erbrechen flüssiger, gelblicher Massen. 11 Uhr 11 Min.: Das Thier ist nach dem Erbrechen etwas ruhiger. 11 Uhr 13 Min.: Wiederholtes Erbrechen flüssiger, gelblicher Massen. 11 Uhr 20 Min.: Erbrechen gelblich weissen Schaumes. 11 Uhr 29 Min.: Erbrechen schaumiger Massen. 11 Uhr 30 Min.: Einzelne Brechbewegungen ohne Erbrechen. 11 Uhr 31 Min.: Wiederholtes Erbrechen; das Erbrochene ist schaumig. 11 Uhr 35 Min.: Erbrechen. 11 Uhr 39 Min.: Wiederholtes Erbrechen. 11 Uhr 43 Min.: Erbrechen. 11 Uhr 55 Min.: Das Thier liegt ruhig. 12 Uhr 14 Min.: Hund steht ruhig mit gesenktem Kopfe, zittert am ganzen Körper. 12 Uhr 20 Min.: Status idem. 12 Uhr 35 Min.: Hund munter und völlig gesund. 15./XI., 10 Uhr 10 Min.: 35 mg Cyt. nitric. subcutan. 10 Uhr 15 Min.: Erbrechen wiederholt. 11 Uhr: Respiration oberflächlich und convulsivisch; Krämpfe; das Herz schlägt noch rhythmisch. 11 Uhr 5 Min.: Die Reflexerregbarkeit erloschen, der Hund macht nur noch Bewegungen, die kaum sichtbar sind. Herzschlag noch vorhanden. 11 Uhr 15 Min.: Aufhören des Herzschlags in Folge von Erstickung.

Section: Keine Abnormität in den Organen. Das rechte Herz mit flüssigem Blut gefüllt.

Versuch II. Junger Hund von 715 g. 19./III., 10 Uhr 3 Min.: 0,5 mg Cyt. nitric. subcut. Ohne Wirkung. 20./III., 11 Uhr 35 Min.: 1 mg Cyt. nitric. subcutan. Ohne Wirkung. 21./III., 12 Uhr 15 Min.: 3 mg Cyt. nitric. subcutan. 12 Uhr 30 Min.: Liegt auf der Seite; die hinteren Extremitäten scheinen gelähmt zu sein. 12 Uhr 40 Min.: Zittert am ganzen Körper. 12 Uhr 42 Min.: Convulsionen. Am Nachmittag gesund. 24./III., 10 Uhr 16 Min.: 4 mg Cyt. nitric. subcutan injicirt. 10 Uhr 35 Min.: Erbrechen. 11 Uhr: Convulsionen. Am Nachmittag gesund. 26./III., 10 Uhr: 6 mg Cyt. nitric. subcutan. 10 Uhr 10 Min.: Erbrechen. 10 Uhr 15 Min.: Liegt auf der Seite. Erbrechen. 10 Uhr 20 Min.: Erbrechen. Convulsionen. Respiration sehr mangelhaft. 10 Uhr 45 Min.: Herzschlag unfühlbar und unhörbar. Tod.

Section: Das Herz macht noch ganz deutliche Bewegungen. Darm normal, blass. Niere und Leber werden ohne Erfolg auf Cytisin untersucht.

Versuch III. Junger Hund von 820 g. 29./IV., 5 Uhr 27 Min.: 7,5 mg Cyt. nitric. subcut. Gleich nach der Injection tritt Erbrechen ein. Das Thier bekommt 0,16 Chloralhydrat subcutan. 5 Uhr 32 Min.: Da das Erbrechen sich wiederholt, noch 0,08 Chloralhydrat, wonach das Thier sich vollständig beruhigt und einschläft. 6 Uhr 55 Min.: Das Thier scheint todt zu sein.

Section: Das Herz macht noch schwache und langsame aber rhythmische Schläge; Lungen normal, keine Hyperämie. Das rechte Herz mit flüssigem Blute gefüllt. Das Gehirn ödematös, die Piagefässe stark gefüllt. Ventrikel leer. Die Darmgefässe von normaler Blutfülle.

Versuch IV. Katze von 2070 g. 26./III., 11 Uhr 40 Min.: 3 mg Cyt. nitric. subcutan. 11 Uhr 50 Min.: Starkes Erbrechen. 12 Uhr 20 Min.: Deutliche Schwäche, kann nicht stehen, zuckt mit dem ganzen Körper. 12 Uhr 50 Min.: Allmählige Erholung. 1 Uhr 10 Min.: Völlig gesund. 27./III., 10 Uhr 38 Min.: 4 mg Cyt. nitric. subcutan injicirt. 10 Uhr 45 Min.: Abort eines todten Embryos. 10 Uhr 50 Min.: Erbrechen. 10 Uhr 51 Min.: Neuer Abort. 10 Uhr 55 Min.: Blutiges Erbrechen. 11 Uhr 20 Min.: Convulsive Zuckungen des ganzen Körpers; Thier liegt auf der Seite. 12 Uhr 20 Min.: Allmählige Erholung, die am Nachmittag eine vollständige wird. 30./III., 10 Uhr 50 Min.: 5 mg Cyt. nitric. subcut. 11 Uhr 5 Min.: Erbrechen. 11 Uhr 10 Min.: Liegt matt auf der Seite, macht einzelne misslingende Gehversuche. 10 Uhr 40 Min.: Liegt ganz reactionslos; Athmung langsam und oberflächlich. 12 Uhr 45 Min.: Erholt sich allmählig. 4 Uhr: Vollständig gesund und munter. 31./III. 11 Uhr 25 Min.: 6 mg Cyt. nitric. subcutan injicirt. 11 Uhr 35 Min.: Erbrechen. 11 Uhr 40 Min.: Liegt reactionslos, macht rasche und oberflächliche Athemzüge, 32 in der Minute. 12 Uhr 3 Min.: Einzelne convulsive Zuckungen. 12 Uhr 5 Min.: Das Athmen wird immer oberflächlicher und langsamer. 12 Uhr 20 Min.: Tod durch Erstickung.

Section: Herz macht noch deutliche, wenn auch kraftlose und arrhythmische Bewegungen im eröffneten Thorax. Die Gefässfülle der Darmschleimhaut normal, nur im unteren Abschnitte des Rectums kleine diffuse Hyperämie. Herz, Nieren, Leber, Milz normal. Im rechten Herzen flüssiges Blut; Gehirn mässig hyperämisch, keine Blutaustritte. Ventrikel leer.

Versuch V. Katze von 395 g. 3./IV., 10 Uhr 35 Min.: 3 mg Cyt. nitric. subcut. injicirt. 10 Uhr 37 Min.: Erbrechen. 10 Uhr 40 Min.: Wiederholtes Erbrechen. 10 Uhr 55 Min.: Liegt fast reactionslos auf der Seite, Respiration langsam und oberflächlich, schwache Zuckungen. 11 Uhr 7 Min.: Tod durch Erstickung.

Section: Leber, Nieren, Milz normal, das Herz schlägt noch undulirend im eröffneten Thorax, das rechte Herz mit Blut gefüllt; Gehirn mässig hyperämisch.

Versuch VI. Junge Ziege von 3440 g. 29./IV., 11 Uhr 40 Min.: 20 mg Cyt. nitric. subcutan. Ohne Wirkung.

Die Dosis wird jeden folgenden Tag gesteigert (auf 30, 35, 50, 75, 100 mg); bei 300 mg tritt eine leichte Schwäche ein, der Tod erfolgt nach 375 mg ohne Krämpfe, indem die Athmung still steht, durch Erstickung.

Versuch VII. Meerschweinchen von 391 g. 16./XI.: 10 mg Cyt. nitric. subcutan. Ohne Wirkung. 17./XI., 10 Uhr 25 Min.: 15 mg Cyt. nitric. subcutan. 10 Uhr 35 Min.: Das sonst sehr muntere Thier sitzt traurig im Käfig, ist durch Berührung nicht in Bewegung zu bringen. 10 Uhr 50 Min.: Liegt auf der Seite und zuckt mit dem ganzen Körper. 11 Uhr: Das Thier liegt wie todt, reagirt gar nicht auf Reize, macht aber einzelne spontane Zuckungen. 11 Uhr 5 Min.:

Völliger Athemstillstand; die Zuckungen sind sehr schwach geworden. 11 Uhr 25 Min.: Die Reflexerregbarkeit völlig erloschen. Tod durch Erstickung.

Die Section ergiebt denselben Befund wie bei anderen Warmblütern. Organe unverändert, das rechte Herz mit Blut gefüllt.

Versuch VIII. Einem Meerschweinchen von 448 g werden successive 10 bis 50 mg Cyt. nitric., jeden Tag 5 mg mehr als vorher, per os eingeträufelt; erst bei 45 mg treten Symptome von Schwäche und Zuckungen ein; das Thier erholt sich aber binnen 2 Stunden vollständig. Nach Darreichung von 50 mg tritt der Tod ein unter denselben Erscheinungen wie bei Versuch VII; auch die Section zeigt genau denselben Befund.

Versuch IX. Weisse Ratte von 115 g. 20./III., 12 Uhr 40 Min.: 3 mg Cyt. nitric. subcutan injicirt. 1 Uhr 3 Min.: Sitzt wie betäubt, mechanisch gereizt bewegt sie sich nur mühsam, die hinteren Extremitäten nachschleppend. 1 Uhr 13 Min.: Reagirt kaum auf mechanische Reize. Trotzdem bestehen Convulsionen, die den durch Strychnin verursachten ähnlich sind. 1 Uhr 14 Min.: Liegt reactionslos; einzelne convulsive Respirationen beendigen die Athmung. 1 Uhr 17 Min.: Tod durch Erstickung.

Section: Das Herz freigelegt schlägt noch; keine Peristaltik; in der Darmschleimhaut keine Spur von Entzündung.

Versuch X. Ein Huhn von 1100 g bekommt jeden Tag subcutane Injection von Cyt. nitric. Die Dosis, von 1 mg beginnend, wird jeden Tag um 1 mg gesteigert; erst bei 10 mg treten die Vergiftungssymptome auf. 27./III., 10 Uhr 45 Min.: 10 mg Cyt. nitric. subcutan. 11 Uhr: Die hinteren Extremitäten sind ausgestreckt; mit den Flügeln macht das Thier convulsive Bewegungen. 11 Uhr 30 Min.: Man kann die Beine nur mit Mühe beugen; dieselben kehren sofort wieder in die Strecklage zurück. Kopf nach hinten gebeugt. 12 Uhr 20 Min.: Erholung. 28./III., 4 Uhr 45 Min.: 12 mg Cyt. nitric. subcutan. 5 Uhr: Gelähmt für Willkürbewegungen, kann nicht stehen. 5 Uhr 5 Min.: Tetanus der hinteren Extremitäten, schnappt nach Luft, bewegt krampfhaft die Flügel. 5 Uhr 10 Min.: Tod durch Erstickung.

Section: Das Herz schlägt rhythmisch.

Versuch XI. Taube von 225 g. 19./III., 12 Uhr 10 Min.: 3 mg Cyt. nitric. subcutan. 12 Uhr 17 Min.: Hintere Extremitäten für Willkürbewegungen gelähmt; das Thier kann nur die Flügel bewegen, liegt auf der Seite. Die Beine convulsiv gestreckt, lassen sich mit Mühe beugen, kehren aber momentan in die Strecklage zurück. 12 Uhr 19 Min.: Beine ganz steif, man kann sie gar nicht beugen. 12 Uhr 27 Min.: Einzelne spontane convulsive Zuckungen mit den Flügeln, bei denen die Beine sich ganz passiv verhalten. 12 Uhr 30 Min.: Krampfhafte Zuckungen mit den Flügeln, der Kopf stark nach hinten gebeugt; Thier schnappt nach Luft. 12 Uhr 35 Min.: Tod durch Erstickung.

Section: Das Herz wird freigelegt, es macht noch deutliche Contractionen, die 15 Min. nach dem Tode noch fortdauern. Am Darm keine Spur von Peristaltik. Organe normal.

Versuch XII. Winterfrosch (Temporaria) von 36,5 g. 11./III., 10 Uhr 4 Min.: 1 mg Cyt. nitric. in den Lymphsack. 11 Uhr 10 Min.: Coordinationsstörungen treten ein; der Frosch zieht langsam und ungeschickt die Beine an. 11 Uhr 15 Min.: Es besteht auffallende Schwäche; auf den Rücken gebracht, ist das Thier nicht im Stande sich umzudrehen. Die vorderen Extremitäten wie gelähmt, verharren bei jeder Lageveränderung in derselben Stellung. 11 Uhr 18 Min.: Spontane Zuckungen mit den hinteren Extremitäten. 4 Uhr 48 Min.: Liegt bewegungslos auf dem Rücken, nur bei sehr starken mechanischen Reizen, wie Kneifen mit einer Pincette, langsame Bewegungen mit den hinteren Extremitäten. 8 Uhr: Tod.

II. Wirkung auf das Blut.

Der Beschreibung der Einwirkung des Cytisins auf einzelne Organe möchte ich die auf das Blut vorausschicken, da die Beeinflussung des letzteren durch das Gift zur Erklärung verschiedener Symptome viel beiträgt.

Da meine Versuche bezüglich der Gerinnung des Blutes und der Auflösung der rothen Blutkörperchen gerade so angestellt wurden wie die von Tufanow[1]), so begnüge ich mich damit, das Resultat derselben hier mitzutheilen, namentlich da es ein negatives ist. Das Cytisin ist nicht im Stande, die Gerinnung des Blutes zu beschleunigen; ebensowenig vermag es die rothen Blutkörperchen zu lösen.

Nichtsdestoweniger hat das Cytisin aber doch eine Einwirkung auf das Blut, nur ganz anderer Art, wie aus dem Nachfolgenden hervorgeht.

Drei Flaschen von gleichem Volumen, mit hermetisch schliessenden Glasstöpseln, werden so mit verdünntem, defibrinirtem Kalbsblute gefüllt, dass keine Luftblase in der Flasche nachbleibt. Das Kalbsblut wird am besten mit destillirtem oder auch gewöhnlichem Wasser im Verhältniss von 1:100 verdünnt; dies Verhältniss ist nach Bonwetsch[2]) das geeignetste zu spectroskopischen Untersuchungen. In eine der Flaschen wird ein minimaler Cytisinkrystall, in die zweite ein solcher von Strychnin gebracht; die dritte bleibt zur Controlle. Statt der Krystalle kann man auch neutrale Lösungen der Alkaloide benutzen. Alle drei Flaschen werden unter gleichen Bedingungen (Licht und Wärmegrad) vor das Spectroskop gesetzt und die Zeit beobachtet, welche die Umwandlung des doppelten Oxyhämoglobinstreifens in den einfachen des reducirten Hämoglobins in Anspruch nimmt. Setzte ich z. B. am Vormittag das Gift dem Inhalte der Flaschen zu, so ver-

---

[1]) Arbeiten des pharmakol. Institutes zu Dorpat I, 1888, p. 123.

[2]) Immanuel Bonwetsch, Ueber den Einfluss verschiedener Stoffe auf die Umsetzung des Sauerstoffes im Blute. Inaug.-Dissertat. Dorpat 1869.

schwand der doppelte Streifen in der Controllflasche am Abend desselben Tages, in der Strychninflasche am Morgen des nächsten und erst am Abend in der Cytisinflasche. Diese Versuche wiederholte ich mehrere Male und vertauschte dabei jedesmal die Gläser, um etwaige Fehler, die durch die Beschaffenheit der Gläser oder Stöpsel bedingt sein konnten, zu vermeiden.

Das Cytisin verzögert also die Sauerstoffabgabe von Seiten des Hämoglobins der rothen Blutkörperchen; das arterielle Blut wird nicht venös, sondern bleibt dabei längere Zeit arteriell als ohne Cytisin. Dadurch wird natürlich der Stoffwechsel stark beeinträchtigt, da die Abgabe des Sauerstoffs an die Gewebe erschwert ist. In dieser Hinsicht ist die Cytisinwirkung der des Strychnins nach Harley[1]) analog, nur besitzt das Cytisin bei genügender Dose dieselbe in höherem Grade. Diese Thatsache glaube ich durch die Beobachtung der ganz constanten Zeitunterschiede, welche die Reduction des Oxyhämoglobins zum (reducirten) Hämoglobin in Anspruch nimmt, bewiesen zu haben.

Um den Einwand, dass das Cytisin im Organismus auf das Blut vielleicht nicht dieselbe Wirkung entfalte wie extra corpus im Glase, unmöglich zu machen, nahm ich noch folgenden Versuch vor.

Einer Katze wird etwas Blut aus der Vena jugularis entnommen und nach intravenöser Application einer starken Giftmenge eine zweite Portion Blut. Beide Blutportionen werden mit Wasser im Verhältniss von 1 : 100 verdünnt, stark mit Luft geschüttelt, um sie vollständig mit Sauerstoff zu sättigen, dann in zwei gleichbeschaffene Flaschen ohne Luft eingefüllt und vor das Spectroskop gestellt. Der doppelte Streifen des Oxyhämoglobins war schon am Abend desselben Tages in der Flasche mit reinem Blut verschwunden und durch den einfachen des reducirten Hämoglobins ersetzt, während der Doppelstreifen des Cytisinblutes noch am 3. Tage deutlich sichtbar war und erst am Abend desselben zu schwinden begann.

Durch diese Versuche glaube ich wahrscheinlich gemacht zu haben, dass das Cytisin die „Sauerstoffzehrung" auch im lebenden Organismus im Blute herabsetzt. Zur Sicherheit kann dieser Satz natürlich nur durch Stoffwechselversuche im Respirationsapparat erhoben werden.

III. Wirkung auf das Nervensystem.

Das Nervensystem wird stark von Cytisin beeinflusst und zwar ebenso der centrale wie auch der periphere Theil desselben. Die Wirkung besteht im Allgemeinen in einer anfänglichen Erregung, der später eine Lähmung folgt.

1. Gehirn.

In den Krankengeschichten der mit Cytisin vergifteten Menschen wird angegeben, dass zuerst eine leichte Excitation, sogar Hallucination

[1]) Lancet 1856, June.



eintritt, welcher später Somnolenz, Torpor und Coma folgt. Dasselbe, nur graduell geringer, fand auch Scott bei denjenigen Menschen, welchen er experimenti causa Cytisusdecoct gegeben hatte.

2. Medulla oblongata.

Die zwei wichtigen Centra in der Medulla oblongata werden in gleicher Weise beeinflusst.

a) Das Athmungscentrum wird zuerst etwas erregt und nachher vollständig gelähmt, und dieser Athemstillstand ist bei Warmblütern die Todesursache. Wenn man dagegen künstlich die Respiration einleitet, kann man die Thiere selbst bei beträchtlich grösseren Dosen am Leben erhalten, denn das Herz schlägt zu dieser Zeit noch kräftig und rhythmisch, und der Blutdruck kann selbst viel später noch recht hoch sein.

b) Das vasomotorische Centrum wird zuerst durch Cytisin stark erregt. Ein einziges Milligramm genügt schon, um bei einer kräftigen Katze die Quecksilbersäule des Manometers um 100 mm in die Höhe zu treiben. Diese hochgradige Blutdrucksteigerung ist ausschliesslich durch eine Reizung des vasomotorischen Centrums bedingt. Vergl. darüber auch p. 74. Das Herz und der periphere vasomotorische Apparat verhalten sich dabei ganz passiv. Dieser anfänglichen Erregung folgt eine complete Lähmung des Centrums, die aber nicht plötzlich, sondern ganz allmählig eintritt. Selbst durch die stärksten Cytisindosen ist man dann nicht im Stande, die Quecksilbersäule auch nur um 1 mm steigen zu machen. Diese Lähmung scheint aber nur auf Cytisinreiz sich zu beziehen, denn beim Aussetzen der Athmung ist es mir stets gelungen, durch die gesteigerte Venosität des Blutes bei der Erstickung das Centrum wohl noch zu reizen.

3. Rückenmark.

Das Rückenmark erfährt durch Cytisin in nicht zu kleiner Dosis eine starke Reizung der motorischen Ganglienapparate, der eine Lähmung derselben folgt. Es gelingt dann weder bei directer Reizung des Rückenmarks, noch auf reflectorischem Wege, eine Bewegung der Extremitäten auszulösen. Das Reizungsstadium des Rückenmarks spricht sich aus in heftigen Zuckungen und Krampfanfällen, welche bei Tauben sogar tetanusartig werden können. Das Lähmungsstadium tritt erst zu einer Zeit ein, wo die Respiration bereits sehr gefährdet ist. Man muss daher zu derartigen Versuchen künstliche Respiration einleiten.

4. Periphere Nerven.

Nächst dem Rückenmarke erliegen die peripheren motorischen Nerven der Giftwirkung des Cytisins. Dieselbe äussert sich als curareartige Lähmung der peripheren Endigungen an den Muskelfasern, also der Endhügel oder Endplatten. Bei Versuchen mit

künstlicher Respiration benutzte ich daher Curare nur am Anfange des Versuches, während des Krampfstadiums; später übernahm das Cytisin die lähmende Curarewirkung. Durch grosse Dosen bei Warmblütern sofort curareartige Lähmung ohne vorausgehende Krämpfe zu erzeugen, war mir nicht möglich. Bekanntlich sind auch bei Curare stets motorische Reizerscheinungen vorhanden, nur sind sie sehr unbedeutend. Die Cytisinlähmung schreitet vom Centrum zur Peripherie, d. h. die Rückenmarkslähmung geht der Curarewirkung voraus. Ob die Nervenstämme beeinflusst werden, weiss ich nicht. Marmé nahm früher an, dass die Lähmung erst die Peripherie und dann das Centrum treffe, hat aber in seiner letzten Arbeit diese Annahme als unrichtig erklärt. Ich konnte nach eben tödtlicher Dosis bei electrischer Reizung des freigelegten Ischiadicus an Fröschen stets in dem betreffenden Beine eine Zuckung bekommen, während die Erregbarkeit des Rückenmarks bereits völlig erloschen war. Wenn ich aber einem Frosche, der nach dem Claude-Bernard'schen Verfahren (Unterbindung der ganzen Extremität mit Schonung des Ischiadicus) präparirt war, eine zwei- bis dreifache tödtliche Dosis oberhalb der Ligatur injicirte, so war nach einiger Zeit die Erregbarkeit des Ischiadicus in dem unterbundenen Fusse stets bedeutend besser erhalten, als in dem nicht unterbundenen; es trat in letzterem vielmehr relativ bald völlige Curarewirkung ein. Diese Verschiedenheit in dem Verhalten der Frösche je nach der Dose beweist, dass eine frühzeitige echte Curarewirkung nur bei sehr grossen Dosen zu Stande kommt. Bei eben tödtlichen Dosen ist sie nur sehr undeutlich oder gar nicht wahrnehmbar. Ob dabei die Eigenschaft des Cytisins, die Abgabe des Sauerstoffs im Blute zu verzögern, mitspielt, kann ich nicht entscheiden. Jedenfalls ist es denkbar, dass hier zu einer directen Einwirkung des Giftes auf die Nerven sich noch eine indirecte addirt, welche durch Vermittelung des veränderten Blutes zu Stande kommt und in Sauerstoffentziehung resp. in verminderter Sauerstoffabgabe besteht. War nun die Dosis nur eine letale, dann haben wir vielleicht eine Lähmung, die vom Centrum zur Peripherie schreitet. War aber die Giftmenge sehr gross, so dass sie die tödtliche Dosis mehrfach überschreitet, und ist dadurch der Gasaustausch im Blute stark beeinträchtigt, so stirbt das auf Stoffwechselschwankungen so empfindlich reagirende Nervengewebe zuerst ab, und der Frosch macht den Eindruck, als ob die Lähmung bei ihm nur in den motorischen Endapparaten stattfände. Das ist aber nicht der Fall; bei ihm ist nur die accessorische Giftwirkung durch Unterbindung der Gefässe eliminirt; die Hauptwirkung, d. h. die directe, schreitet langsam vom Centrum zur Peripherie. Ich gebe zu, dass dies alles Hypothese ist. Aber auch, wenn ich mich nur an die Thatsache halte, kann ich Prevost und Binet darin nicht unbedingt beipflichten, dass Cytisin für Frösche ein die peripheren motorischen Nerven schon bei kleiner Dose lähmendes Gift sei, d. h. mit Curare identisch wirke, denn es tritt diese scheinbare Curarewirkung nur bei übermaximalen Dosen in den Vordergrund. Es ist kein Wunder, dass Prevost und Binet diesen Umstand unberücksichtigt liessen; sie arbeiteten mit einem Decocte aus Cytisus, bei dem von einer Analyse der Wirkung und einer genauen Dosirung der Mengen des Giftes selbst nicht die Rede sein kann. Bei einer nur eben letalen Dosis

tritt die Curarewirkung gar nicht ein; die Ischiadicuserregbarkeit ist dabei vielmehr noch mehrere Stunden nach dem Tode zu constatiren, was bei Curare nicht der Fall sein könnte.

Auch die Versuche an warmblütigen Thieren lassen bei eben tödtlichen Dosen von einer Curarewirkung nichts erkennen, während dieselbe bei bedeutend grösseren Dosen allerdings zur Entwickelung kommt, nur muss man Sorge tragen, dass die Thiere nicht im Krampfstadium sterben.

Ob die sensibeln Nerven vom Cytisin gelähmt werden, ist schwer zu entscheiden. Bei den Vergiftungsfällen von Menschen wurde nicht selten Auftreten von Anästhesie beobachtet. Experimentell könnte man versucht sein, dieselbe an mit Cytisin vergifteten Claude-Bernardschen Fröschen zu studiren. In der That gelingt es an diesen nicht, durch mechanische oder electrische Reizung des nicht unterbundenen Beines Zuckungen im ununterbundenen hervorzurufen. Damit ist aber nichts bewiesen, denn das Ausbleiben der Zuckungen beruht hier natürlich auf einer Lähmung des den Reflex vermittelnden Centrums im Rückenmarke. Etwas beweisender ist folgender Versuch: An curaresirten warmblütigen Thieren sieht man bekanntlich bei stärkerer sensibler Reizung irgend einer Körperstelle die Pupille sich deutlich verengen und den Blutdruck ins Schwanken gerathen. Macht man denselben Versuch an einer durch Cytisin curaresirten Katze, so sieht man weder die Pupille noch den Blutdruck sich verändern, wodurch eine Lähmung der Sensibilität bewiesen ist. Natürlich kann man auch hier wieder nicht entscheiden, ob diese Lähmung nur central oder auch peripher ist.

5. Circulationsapparat.

Wie oben schon erwähnt ist, hat das Cytisin einen erheblichen Einfluss auf den Blutdruck. Dieser Einfluss kann durch drei Factoren zu Stande kommen, d. h. abhängig sein vom vasomotorischen Centrum, von den peripheren Gefässen und vom Herzen.

a) Centrum. Das vasomotorische Hauptcentrum in der Medulla oblongata wird durch Cytisin bei Anwendung kleiner Mengen gereizt, bei grossen dagegen nach vorheriger Reizung gelähmt. Die Reizung spricht sich in bedeutendem Ansteigen, die Lähmung im Absinken des Blutdrucks aus. Diese Thatsachen habe ich schon oben bei Besprechung der Wirkungen auf die Medulla oblongata erwähnt, aber keine Beweise dafür beigebracht. Eine seit Alters übliche Methode der Beweisführung ist die mittelst Durchschneidung des Halsmarkes. Nach diesem Eingriff rufen selbst die stärksten Cytisininjectionen kein Ansteigen oder Absinken des Blutdrucks mehr hervor, weil der Reiz vom Centrum nicht mehr zur Peripherie fortgeleitet werden kann, womit bewiesen ist, dass die reizende resp. lähmende Einwirkung des Cytisins in der That sich auf das vasomotorische Hauptcentrum in der Medulla oblongata bezieht. Ganz ähnlich fällt der Versuch aus, wenn man das Gefässnervencentrum durch eine geeignete [1]) Dosis von Chloral-

[1]) Giebt man zu viel, so werden auch die peripheren Vasomotoren gelähmt.



hydrat lähmt. Zum Beweise, dass man durch peripher wirkende Reizmittel jetzt wohl noch Blutdrucksteigerung erzielen kann, braucht man nur, nachdem die Injection von Cytisin ganz ohne Wirkung geblieben ist, ein Mittel der Digitalingruppe zu injiciren und man wird sofort ein Ansteigen des Blutdrucks wahrnehmen können. Freilich trifft die Digitalinwirkung sowohl das Herz als die Gefässe, und ist daher nicht ganz eindeutig; wir bedürfen vielmehr noch der Versuche am isolirten Herzen und an überlebenden Organen. Uebrigens ist die durch grosse Dosen Cytisin erzielte Lähmung des Gefässcentrums keine absolute, sondern erstreckt sich nur auf den Cytisinreiz; für manche andere Mittel, wie Kohlensäure, bleibt das Centrum reizbar. Man vergleiche darüber das p. 72 Gesagte. Nach diesen Ausführungen dürften die nachstehenden Versuche verständlich sein. Der Versuch mit Halsmarkdurchschneidung ist nicht mit aufgeführt, da das negative Resultat desselben bereits mitgetheilt ist.

Versuch XIII. Katze von 3280 g, tracheotomirt; künstliche Respiration; Vena jug. und Carotis freigelegt; in der Carotis die Manometercanüle, in der Vene eine Injectionscanüle.

Zeit.	Blutdruck [1]).	Puls in 15 Sec.	Bemerkungen.
10′ 22″	—	—	Das Thier ist leicht curaresirt.
10′ 26″	65—70	—	
10′ 28″	60—70	29	
10′ 30″	60—65	28	
10′ 31″	—	—	Injection I = 1 mg Cyt. nitric. in die Vene, wobei der Blutdruck auf 140 steigt.
10′ 33″	135	30	
10′ 34″	125	36	
10′ 35″	100—105	36	
10′ 36″	75—80	36	
10′ 37″	45—55	33	Das Thier macht Bewegungen; neue, ebenso schwache Curareinjection wie vorher.
10′ 39″	—	—	Injection II = 1 mg Cyt. nitric. in die Vene, wobei der Blutdruck auf 85 steigt.
10′ 40″	72	30	
10′ 41″	40	29	
10′ 43″	—	—	Injection III = 1 mg Cyt. nitric., wobei der Blutdruck auf 125 steigt.
10′ 44″	105	36	
10′ 45″	70—75	34	
10′ 46″	40	34	
10′ 47″	—	—	Injection IV = 1 mg Cyt. nitric., wobei der Blutdruck auf 50 steigt.
10′ 48″	48	34	
10′ 50″	45—50	34	
10′ 51″	—	—	Injection V = 5 mg Cyt. nitric., wobei der Blutdruck auf 120 steigt.
10′ 52″	100	36	
10′ 53″	50—60	34	
10′ 54″	45—48	31	
10′ 55″	40—45	31	
10′ 56″	—	—	Injection VI = 5 mg Cyt. nitric., wobei der Blutdruck auf 70 steigt.

[1]) Die Blutdruckzahlen wurden direct abgelesen und müssen, um den wahren Werth zu erhalten, verdoppelt werden.

Zeit.	Blutdruck.	Puls in 15 Sec.	Bemerkungen.
10′ 57″	60—65	33	Ohne Cytisin hätte die Curarewirkung jetzt vorüber sein müssen; statt dessen ist sie stärker als bei der Injection des Curare.
10′ 58″	50—55	29	
10′ 59″	40—45	29	
11′ 0″	—	—	Injection VII = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 1″	50	24	
11′ 2″	40—45	26	
11′ 3″	—	—	Injection VIII = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 4″	55	28	
11′ 5″	60—65	28	
11′ 6″	55—60	28	
11′ 7″	45—50	—	
11′ 9″	—	—	Injection IX = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 10″	50—55	28	
11′ 12″	45—50	27	
11′ 12½″	—	—	Injection X = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 13½″	55—57	29	
11′ 15″	50	28	
11′ 15½″	—	—	Injection XI = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 16″	52	30	
11′ 17″	—	—	Injection XII = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 18″	52	30	
11′ 20″	55	28	
11′ 21″	—	—	Injection XIII = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 22″	58	27	
11′ 23″	45—50	28	
11′ 24″	—	—	Injection XIV = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 25″	50	27	
11′ 26″	40—48	28	
			Vasomotorisches Centrum arbeitet arrhythmisch, d. h. es treten ohne Anlass starke Schwankungen von 35—60 ein.
11′ 35″	—	—	Injection XV = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 40″	40—45	29	Tiefste Curarewirkung durch das Cytisin.
11′ 43″	45—50	25	
11′ 44″	—	—	Injection XVI = 20 mg Cyt. nitric.
11′ 45″	100—105	25	
11′ 46″	60—65	25	
11′ 47″	45—47	25	
11′ 49″	38—40	—	
11′ 50″	—	—	Injection XVII = 20 mg Cyt. nitric.; kaum eine Steigerung des Blutdrucks.
11′ 51″	38—40	25	
11′ 52″	—	—	Injection XVIII = 20 mg Cyt. nitric.
11′ 53″	38—40	25	
11′ 54″	40—43	25	Noch immer tiefste Curaresirung durch das Cytisin.
11′ 55″	38—40	25	
			Künstliche Respiration auf eine Minute ausgesetzt. Nach 30 Sec. steigt dabei der Blutdruck auf 60, nach 50 Sec. auf 70, bei Wiedereinsetzen der Athmung sinkt er auf 38—40 zurück.
11′ 59″	38—42	26	
12′ 6″	—	—	Künstliche Athmung auf eine Minute ausgesetzt, wobei der Blutdruck auf 68 steigt. Bei Wiederaufnahme der künstlichen Respiration Blutdruck 42—45.
12′ 10″	—	—	Versuch abgebrochen.

Section: Lunge stark hyperämisch mit diffusen Hämorrhagien; Nieren normal; Gehirn mässig hyperämisch; Harn blutig mit reichlichem Cytisingehalt.

Versuch XIV. Hund von mittlerer Grösse, erhält 1 g Chloralhydrat subcutan injicirt. Dann wird er aufgebunden und tracheotomirt. In die Carotis die Manometercanüle, in die Vena dorsalis pedis die Injectionsspritze eingebunden.

Zeit.	Blutdruck.	Puls in 15 Sec.	Bemerkungen.
11′ 1″	75—85	—	
11′ 2″	80	—	Injection von 0,03 Chloralhydrat in die Vene.
11′ 3″	78—80	—	„ „ 0,03 „ „ „ „
11′ 4″	76—80	—	„ „ 0,03 „ „ „ „
11′ 5″	—	—	„ „ 0,03 „ „ „ „
11′ 6″	78	32	
11′ 8″	78	—	3 Injectionen von je 0,03 Chloralhydrat.
11′ 11″	73—76	29	Injection von 0,06 Chloralhydrat.
11′ 14″	70—74	27	„ „ 0,10 „
11′ 15″	68—70	—	„ „ 0,10 „
11′ 17″	68—70	26	„ „ 0,10 „
11′ 20″	64—68	25	
11′ 21″	63—66	25	„ „ 0,10 „
11′ 22″	60—65	24	„ „ 0,10 „
11′ 23″	—	—	„ „ 0,10 „
11′ 25″	59—64	24	„ „ 0,10 „
11′ 26″	55—58	24	„ „ 0,10 „
11′ 27″	—	—	„ „ 0,10 „
11′ 29″	53—57	—	„ „ 0,10 „
11′ 30″	50—54	25	„ „ 0,10 „
11′ 33″	46—50	26	„ „ 0,10 „
11′ 34″	—	—	„ „ 0,20 „
11′ 36″	43—46	31	„ „ 0,10 „ Respiration 28 pro Minute.
11′ 39″	38—42	29	Respiration 27 pro Minute.
11′ 40″	36—40	29	
11′ 41″	36—40	31	Injection von 0,10 Chloralhydrat. Respiration 20 pro Minute.
11′ 43″	—	—	Injection von 0,10 Chloralhydrat.
11′ 45″	35—38	30	„ „ 0,10 „
11′ 46″	—	—	„ „ 0,10 „ Hund liegt wie todt.
11′ 48″	30—36	30	Injection von 0,001 Cyt. nitric. Respiration 18 pro Minute.
11′ 49″	70	—	
11′ 50″	75	—	
11′ 51″	55	—	Injection von 0,001 Cyt. nitric.
11′ 52″	50	—	„ „ 0,001 „ „
11′ 53″	15—20	27	
11′ 54″	15—20	25	„ „ 0,010 „ „
11′ 55″	15—20	24	„ „ 0,010 „ „
12′ 1″	14—18	25	„ „ 0,010 „ „
12′ 2″	—	—	Künstliches Athmen schon seit 5 Minuten nothwendig, da keine Spur von spontanem Athmen. Keine Spur von Zuckungen. Thier wie curaresirt.
12′ 5″	14—16	25	Injection von 0,01 Cyt. nitric.

Zeit.	Blutdruck.	Puls in 15 Sec.	Bemerkungen.
12′ 6″	14—16	—	Injection von 0,01 Cyt. nitric.
12′ 8″	14—16	24	„ „ 0,01 „ „
12′ 10″	14—16	—	„ „ 0,01 „ „
12′ 11″	14—16	23	„ „ 0,01 „ „
12′ 12″	—	—	„ „ 0,004 Coronillin.
12′ 13″	35	—	
12′ 14″	—	—	„ „ 0,004 „
12′ 15″	38	—	
12′ 16″	—	—	„ „ 0,004 „
12′ 17″	35	—	„ „ 0,01 Cyt. nitric.
12′ 18″	25—28	25	
12′ 19″	25—28	—	„ „ 0,01 „ „
12′ 20″	25—28	—	„ „ 0,01 „ „
12′ 22″	25—28	25	„ „ 0,03 „ „
12′ 30″	25—28	—	„ „ 0,03 „ „
			Künstliche Respiration ausgesetzt; trotzdem keine Blutdrucksteigerung. Versuch abgebrochen.

Versuch XV. Katze von 2900 g. Dieselbe wird aufgebunden und tracheotomirt; in der Vena jugularis und in der Carotis die Canülen. Kein Curare zu Anfang.

Zeit.	Blutdruck.	Puls in 15 Sec.	Bemerkungen.
10′ 45″	85—87	38	
10′ 46″	85—87	38	
10′ 47″	87—92	36	
10′ 49″	86—88	36	
10′ 50″	84—86	36	
10′ 51″	—	36	Etwas Curare injicirt.
10′ 55″	78—82	37	
10′ 56″	68—72	37	
10′ 57″	—	—	Vagusreizung bei einem Rollenabstand von 140 mm von Erfolg, selbst bei nur momentaner Dauer des Reizes.
10′ 58″	78—82	39	
10′ 59″	86—92	35	
11′ 0″	—	—	Injection von 0,05 mg Cyt. nitric., aber ohne Einfluss auf den Blutdruck.
11′ 2″	85—88	37	Injection von 0,1 mg Cyt. nitric.
11′ 3″	86—93	36	Vagusreizung mit demselben Erfolg wie oben wiederholt.
11′ 4″	80—88	36	
11′ 7″	85—88	35	Injection von 0,1 mg Cyt. nitric.
11′ 8″	88—95	33	
			Das Thier wird wieder curaresirt, da es erwacht.
11′ 10″	72—82	35	
11′ 11″	72—82	36	
11′ 12″	—	—	Injection von 20 mg Cyt. in die Vene. Das Thier so schwach curaresirt, dass es bei der Injection sich stark bewegt.
11′ 13″	100	30	Reizbarkeit des Vagus wie vorhin.
11′ 14″	—	—	Injection von 20,0 mg Cyt. nitric., wobei momentane Drucksteigerung auf 120.

Zeit.	Blutdruck.	Puls in 15 Sec.	Bemerkungen.
11' 16"	34—36	35	
11' 17"	36—40	36	
11' 19"	—	—	Injection von 20,0 mg Cyt. nitric., wobei der Blutdruck bis 76 steigt.
11' 20"	—	—	Vagusreizung 15 Secunden lang, aber ohne Einwirkung auf den Blutdruck.
11' 24"	55—58	32	Thier liegt wie in tiefster Curarevergiftung.
11' 29"	78—82	34	
11' 30"	64—68	33	Vagusreizung selbst bei den stärksten Strömen erfolglos. — Das Thier wird getödtet.
11' 32"	50—55	32	

Section: Pia- und Duragefässe stark mit Blut gefüllt. Gehirnsubstanz ödematös durchtränkt; sonst keine Veränderungen.

Diese Versuche zeigen, wie bereits erwähnt ist, dass schon Dosen von 1/10 mg Cytisin den Blutdruck durch Reizung des vasomotorischen Centrums zu steigern vermögen. Grosse Dosen lähmen dieses Centrum schnell. Lähmt man das Centrum durch Chloral, so ist das durch Cytisin erzielbare Ansteigen ausserordentlich viel geringer.

b) Peripherie. Die peripheren Gefässe scheinen nach obigen Versuchen vom Cytisin in kleinen Dosen nicht beeinflusst zu werden. Noch deutlicher kann man dies an Durchströmungsversuchen zeigen. Hinsichtlich der Technik derselben sei auf die Arbeiten von Kobert[1]) und Thomson[2]) verwiesen. Die Details derselben hier anzuführen, hat keinen Werth, weil sich übereinstimmend bei 6 Versuchen zeigte, dass die Ausflussmenge des Blutes sich bei Zusatz von 1—2 mg Cytisin auf 100 ccm Blut nicht änderte, wenigstens nicht bei Nieren, an denen ausschliesslich experimentirt wurde. Wurde dagegen die Cytisinmenge auf 20 mg für 100 ccm Blut gesteigert, was am lebenden Thiere kaum vorkommen dürfte, so trat bei empfindlichen Organen eine Erweiterung der Gefässe ein, wie sie ganz ebenso auch bei sehr grossen Dosen Cararin oder Strychnin beobachtet wird. In kleinen Dosen, um die allein es sich bei der Vergiftung lebender Wesen handelt, sind alle drei Stoffe ohne Einfluss auf die Gefässe isolirter Organe. Ich führe als Paradigma für die Wirkung grosser Dosen folgenden Versuch an.

Versuch XVI. Rinderniere und Rindsblut, 40 Minuten nach dem Schlachten des Thieres.

Normales Blut.	4' 54" 26 ccm	5' 0" 27 ccm
4' 49" 27 ccm	4' 55" 27 "	Cytisin 25 mg + 100 ccm Blut.
4' 50" 26 "	4' 56" 27 "	5' 1" 35 ccm
4' 51" 25 "	4' 57" 27 "	Wieder normales Blut.
4' 52" 20 "	4' 58" 27 "	
4' 53" 23 "	4' 59" 27 "	

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 22, 1886, p. 77.
[2]) Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Inaug.-Dissert. Dorpat 1886.

5′ 2″	40 ccm
5′ 3″	32 „
5′ 4″	30 „
5′ 5″	28 „
5′ 6″	26 „
Cytisin 25 mg + 100 ccm Blut.	
5′ 1″	33 ccm
Wieder normales Blut.	
5′ 8″	43 ccm
5′ 9″	37 „
5′ 10″	26 „
5′ 11″	28 „
5′ 12″	27 „
5′ 13″	28 „
Cytisin 12,5 mg + 100 ccm Blut.	
5′ 14″	32 ccm
Wieder normales Blut.	
5′ 15″	44 ccm
5′ 16″	34 ccm
5′ 17″	26 „
5′ 18″	26 „
5′ 19″	26 „
Dasselbe Organ bei höherem Druck; normales Blut.	
5′ 31″	52 ccm
5′ 32″	55 „
5′ 33″	52 „
5′ 34″	49 „
5′ 35″	46 „
5′ 36″	45 „
5′ 37″	45 „
5′ 38″	45 „
5′ 39″	46 „
5′ 40″	48 „
5′ 41″	37 „
5′ 42″	40 „
Cytisin 12,5 mg + 100 ccm Blut.	
5′ 44″	47 ccm
Wieder normales Blut.	
5′ 45″	47 ccm
5′ 46″	47 „
5′ 47″	42 „
5′ 48″	40 „
5′ 49″	38 „
5′ 50″	37 „
5′ 51″	37 „
5′ 52″	37 „
Cytisin 12,5 mg + 100 ccm Blut.	
5′ 53″	43 ccm
Wieder normales Blut.	
5′ 54″	51 ccm
5′ 55″	38 „
5′ 56″	36 „
5′ 57″	33 „
5′ 58″	35 „
5′ 59″	36 „
6′ 0″	33 „
6′ 1″	34 „

Diese Erweiterung der Gefässe durch grosse Dosen stimmt zu der am lebenden Thier von mir beobachteten Erniedrigung des Blutdrucks bei sehr hohen Dosen. Diese Druckerniedrigung kommt also durch eine gleichzeitige Lähmung des vasomotorischen Centrums und der peripheren Vasomotoren zu Stande.

c) Herz. Ebenso wenig als das Gefässsystem an sich ist bei der Blutdrucksteigerung durch kleine Dosen Cytisin das Herz betheiligt. Aus der Beschaffenheit der Pulscurve beim Blutdruckversuch mit und ohne Chloralanwendung ist dies am besten zu sehen. Diejenige Curve, welche der Herzthätigkeit entspricht, bleibt bei jeder Blutdruckshöhe gleich hoch. Das Cytisin übt danach keinen Einfluss auf das Herz aus; dies musste aber weiter auch für das Froschherz am Williamsschen Apparate bewiesen werden.

Leider standen mir, da ich im April 1887 arbeitete, nur abgemattete Winterfrösche zur Verfügung, deren Herzen nicht ganz normal zu sein pflegen. So können wir uns nicht wundern, wenn die Versuche nicht gleichmässig ausfielen. Prof. Kobert hatte die Güte, die Versuche im Mai 1888 an kräftigen Frühlingsfröschen zu wiederholen. Aus unsern beiden Versuchsreihen ergiebt sich unzweideutig, dass kleine Dosen Cytisin, d. h. etwa 1 bis 4 mg auf 100 ccm Nährlösung weder in der Frequenz noch in der Leistungsfähigkeit des Herzens etwas änderten. Bei sehr grossen Dosen dagegen, d. h. bei 20 bis 80 mg Cytisin auf 100 ccm Nährlösung sah ich dagegen die Leistung der Herzen meiner ermatteten Winterfrösche manchmal, aber nicht ausnahmslos, erheblich steigen, sowie dem entsprechend auch die Pulzfrequenz. Bei Frühjahrsfröschen sah Kobert dies nur selten eintreten. Ich führe einige meiner Versuche mit solchen grossen Dosen an, lediglich um durch dieselben zu zeigen, dass das Herz dadurch keineswegs geschädigt wird.

Versuch XVII. Herz einer kleinen Temporaria; Kalbsblut, 4fach verdünnt [1]).

Zeit.	Frequenz pro Minute.	Quantum pro Minute.	Zeit.	Frequenz pro Minute.	Quantum pro Minute.
4′ 16″	50	4,75	4′ 40″	55	7,9
4′ 17″	51	—	4′ 43″	55	7,8
4′ 18″	55	4,5	4′ 45″	54	8,0
4′ 20″	55	5,0	4′ 48″	wieder normales Blut statt des vergifteten.	
4′ 21″	56	5,5	4′ 49″	50	7,5
4′ 22″	Zusatz von 5 mg Cytisin auf 25 ccm Blutflüssigkeit.		4′ 52″	49	7,5
4′ 23″	57	5,0	4′ 54″	49	7,5
4′ 26″	57	6,0	4′ 55″	50	8,0
4′ 28″	57	6,5	4′ 56″	49	7,6
4′ 30″	57	6,8	4′ 57″	50	7,5
4′ 32″	56	7,0	4′ 58″	49	7,3
4′ 34″	55	7,0	4′ 59″	49	7,5
4′ 37″	55	7,6	6′ 0″	50	7,6

Versuch XVIII. Herz einer grösseren Temporaria.

Zeit.	Frequenz pro Minute.	Quantum pro Minute.	Zeit.	Frequenz pro Minute.	Quantum pro Minute.
12′ 18″	37	9,5	12′ 34″	40	9,0
12′ 21″	38	9,5	—	—	9,0
12′ 23″	37,5	9,5	12′ 35″	noch 5 mg Cytisin hinzugesetzt.	
12′ 24″	5 mg Cytisin auf 25 ccm Blutflüssigkeit.		12′ 36″	40	9,5
12′ 26″	38	9,2	12′ 40″	39	9,5
12′ 28″	40	9,0	12′ 41″	40	9,5
12′ 29″	noch 5 mg Cytisin hinzugesetzt.		12′ 44″	noch 5 mg Cytisin hinzugesetzt.	
12′ 30″	40	9,0	12′ 46″	40	9,2
			12′ 48″	39	9,2

Versuch XIX. Herz einer mässig grossen Temporaria.

Zeit.	Frequenz pro Minute.	Quantum pro Minute.	Zeit.	Frequenz pro Minute.	Quantum pro Minute.
5′ 50″	23	6,5	6′ 15″	44	9,6
5′ 51″	23	6,5	6′ 17″	43	9,5
5′ 52″	23	6,0	6′ 19″	noch 5 mg Cytisin hinzugesetzt.	
5′ 55″	5 mg Cytisin auf 25 ccm Blutflüssigkeit.		6′ 20″	43	9,5
5′ 58″	24	6,2	6′ 21″	42	9,75
6′ 0″	21	6,0	6′ 23″	43	9,75
6′ 2″	21	5,5	6′ 31″	noch 5 mg Cytisin hinzugesetzt.	
Wieder normales Blut durchgeleitet.			6′ 34″	41	10,0
6′ 6″	21	6,5	6′ 36″	38	10,0
6′ 8″	30	9,5	6′ 38″	39	10,2
6′ 10″	32	9,5	6′ 40″	41	10,0
6′ 11″	5 mg Cytisin auf 25 ccm Blutflüssigkeit.		6′ 44″	42	10,0
6′ 12″	43	9,5	6′ 50″	noch 20 mg Cytisin hinzugesetzt.	
			6′ 52″	41	10,0
			6′ 54″	41	9,5
			6′ 56″	40	9,5

[1]) Dieselbe Blutmischung wurde auch bei den folgenden Versuchen angewandt.

Versuch XX. Herz einer kleinen Temporaria.

Zeit.	Frequenz pro Minute.	Quantum pro Minute.	Zeit.	Frequenz pro Minute.	Quantum pro Minute.
4′ 33″	39	3,5	4′ 50″	36	4,0
4′ 35″	39	3,2	4′ 51″	35	4,0
4′ 37″	38	3,7	4′ 53″	wieder normale Blutflüssigkeit durchgeleitet.	
4′ 42″	20 mg Cytisin auf 25 ccm Blutflüssigkeit.		4′ 54″	36	4,0
4′ 45″	37	3,5	4′ 56″	35	4,5
4′ 47″	37	3,7	4′ 58″	35	4,7
4′ 49″	36	4,0	5′ 0″	35	4,7

Diese Versuche scheinen mir trotz ihrer Mangelhaftigkeit zu beweisen, dass das Cytisin selbst in colossalen Dosen auf das Herz nicht lähmend einwirkt. Die Versuche mit kleineren Dosen hier anzuführen halte ich für überflüssig, da sich bei ihnen gar keine Einwirkung durch das Mittel hervorbringen liess. Ich glaube demnach zu dem Schlusse berechtigt zu sein, dass die durch kleine Dosen am Blutdruckversuch constatirte Steigerung des Blutdrucks vom Herzen unabhängig ist.

Es dürfte von Interesse sein, hier gleich die Beobachtungen über den Puls von mit Cytisin behandelten Menschen folgen zu lassen, welche Prof. Kräpelin auf meine Bitte in der psychiatrischen Klinik angestellt hat und über welche er mittlerweile selbst[1]) unter Abdruck einiger Curven berichtet hat. Man kann mit Hülfe des Sphygmographen leicht feststellen, dass die Arterien nach Injection milligrammatischer Dosen von Cytisin namentlich bei Individuen mit schlaffen Gefässwandungen sich entschieden zusammenziehen. Diese stärkere Spannung der Gefässe muss aber auf Reizung des vasomotorischen Centrums gesetzt werden.

Auf eine Beeinflussung des Herzens kann man aus der Form der Curven nicht schliessen; höchstens ist eine mässige Pulsbeschleunigung vorhanden, die aber auch centrale Ursachen haben kann, ja höchst wahrscheinlich hat. Damit dürfte auch für Menschen wahrscheinlich gemacht sein, dass kleine Cytisindosen das Herz unbeeinflusst lassen, was mit meinen Beobachtungen am Thier durchaus harmonirt. Die Angabe von Husemann und Marmé, dass das Cytisin die Herzganglien lähme, kann ich also nicht bestätigen.

IV. Wirkung auf den Verdauungsapparat.

1. Magen.

Wiederholt auftretendes Erbrechen ist das constante, aber auch das einzige äusserlich sichtbare Symptom einer Cytisinvergiftung. Ich habe es bei allen Thieren, die erbrechen können, beobachtet. Dieses Erbrechen scheint centrale Ursachen zu haben. Dafür spricht erstens die Thatsache, dass es bei subcutaner Einspritzung eben so schnell und eben so stark erfolgt, wie bei Dar-

[1]) Neurologisches Centralblatt 1888, Nr. 1.

reichung per os. Ferner tritt es bei Vagusdurchschneidung und darauffolgender subcutaner Injection auch ein. Gegen die centrale Ursache dieses Erbrechens könnte zwar der Umstand sprechen, dass ich auch bei Rückenmarksdurchschneidungen in der Höhe des 3. Brustwirbels, wobei nach Knaut's [1]) Untersuchungen die Bahnen vom Brechcentrum zum Magen durchtrennt werden, Erbrechen beobachtet habe. Indessen sind die Knaut'schen Untersuchungen weder abgeschlossen noch einwandfrei; ferner könnte es ja noch ein zweites untergeordnetes Brechcentrum im Rückenmarke unterhalb des dritten Brustwirbels geben, wie es z. B. untergeordnete Respirationscentra giebt.

Bei gleichzeitiger Durchschneidung des Rückenmarks am dritten Brustwirbel und der beiden Vagosympathici trat natürlich kein Erbrechen ein. Das Thier stirbt bei dieser Versuchsanordnung sehr rasch, im besten Falle lebt es noch 20 Minuten; deswegen habe ich nur zwei derartige Experimente gemacht, sie gaben jedoch beide dasselbe Resultat. In dem Erbrochenen oder im Mageninhalt nach subcutaner oder intravenöser Einverleibung des Cytisins das Alkaloid wieder zu finden gelang niemals.

Trotz der Regelmässigkeit, mit welcher Erbrechen auftritt, scheint es mir doch sehr unrichtig zu sein, dass einige Autoren das Cytisin als Brechmittel zur therapeutischen Anwendung empfehlen.

2. Darm.

Diarrhöe und Darmentzündung habe ich nie beobachtet, und deswegen behaupte ich mit Th. Scott-Gray, dass wenn diese Erscheinungen bei Cytisinvergiftungen überhaupt beobachtet wurden, dieselben nicht durch Cytisin bedingt waren.

Die Peristaltik wird durch Cytisin nicht gesteigert; ich habe dieselbe im Wärmekasten bei Katzen mit freigelegten Därmen beobachtet und keine Abweichung von der Norm unter Cytisineinwirkung gefunden.

Die zum Zweck des Studiums der Einwirkung von Cytisin auf den Verdauungsapparat gemachten zahlreichen Versuche im Detail anzuführen, scheint mir unnöthig.

V. Wirkung auf den Uterus.

Ein Abort, der vielleicht durch Cytisin hervorgerufen war, brachte mich auf die Idee, das Verhalten des schwangeren Uterus unter Cytisineinwirkung im Wärmekasten zu untersuchen.

Da trotz allen meinen Bemühungen ich nur ein einziges schwangeres Thier zum Experimentiren bekommen habe, will ich keine Schlussfolgerungen aus diesem Experiment machen, sondern führe nur das Protokoll desselben an.

Versuch XXI. Trächtige Katze von 4200 g. 10 Uhr 15 Min.: Thier curarisirt, tracheotomirt, liegt im Wärmekasten; Uterus, frei-

---

[1]) Arthur Knaut, Innervation des Magens seitens des Rückenmarks in Bezug auf den Brechact. Inaug.-Dissert. Dorpat 1885.



gelegt durch einen Bauchschnitt in der Linea alba, liegt ohne Bewegung da. 16 Min.: 1 mg Cytisin in die Vena jugul. injicirt, ruft sofort Bewegung des Organs und der Früchte hervor. 19 Min.: Die Bewegungen lassen nach. 22 Min.: Ruhe. 24 Min.: 1 mg Cytisin in die Vene. Sofort heftige peristaltische Bewegungen des Uterus. 28 Min.: Die Bewegungen haben fast aufgehört. 32 Min.: Absolute Ruhe. 34 Min.: 1 mg Cytisin in die Vene. Deutliche Kinds- und Uterus-Bewegungen. 40 Min.: Ruhe wie vor der Injection. 41 Min.: 5 mg Cytisin nitric. in die Vene. Bewegungen des Uterus und der Föten, aber schwächer als die bei den ersten Injectionen. 44 Min.: Wieder Ruhe. 50 Min.: 10 mg Cytisin in die Vene. Bewegungen deutlich sichtbar, aber nicht stärker als bei den ersten Injectionen. 11 Uhr 1 Min.: 30 mg Cytisin in die Vene. — Keine auffallend gesteigerte Thätigkeit des Organs, sondern nur schwache undulirende Bewegungen. 10 Min.: 40 mg Cytisin in die Vene. Keine Bewegungen. 15 Min.: Eröffnung des Uterus. Das Mutterthier lebt noch, aber die Föten sind todt.

Diesem Versuche zufolge dürfte man an eine verstärkende Beeinflussung der Uterusbewegungen wohl glauben; jedenfalls verlohnt es sich weitere derartige Versuche anzustellen.

VI. Ausscheidung des Cytisins.

Hinsichtlich des Verhaltens der secretorischen Drüsen wird von Marmé und Binet behauptet, dass Cytisin die Secretion derselben steigere. Die Speicheldrüsen, Nieren, nach Binet auch die Leber, sollen unter Cytisineinwirkung stärker functioniren. Ich habe besondere diesbezügliche Experimente nicht gemacht, habe aber Salivation bei Hunden beinahe constant auftretend beobachtet. Ueber andere Drüsen kann ich nichts aussagen oder wenigstens nicht, dass bei dieser gesteigerten Thätigkeit derselben das Gift zur Ausscheidung gelange.

Nach meinen Untersuchungen wird das Cytisin grösstentheils durch die Nieren, und zwar unzersetzt ausgeschieden. Diese Ausscheidung geht sehr rasch vor sich; 15 Minuten nach der Vergiftung konnte ich bereits das Gift im Harne finden. Ein weitaus kleinerer Theil wird mit dem Speichel ausgeschieden. Im Secret der Darm- und Magendrüsen suchte ich vergeblich nach dem Alkaloid.

VII. Sectionsbefund.

Die Cadaver der mit Cytisin vergifteten Thiere wiesen meist keinerlei wesentliche pathologische Veränderungen auf; selbst die beim heftigen Erbrechen so leicht auftretenden Ecchymosen im Magen und in der Pleura fehlten oft. Bei der Section fanden sich dann nur Zeichen eines asphyktischen Todes wie Blutfüllung des rechten Herzens und der Lungen; bei kleinen Thieren kamen sogar Hämorrhagien in der Lungensubstanz zur Beobachtung. Ferner fand ich bei jungen Thieren manchmal eine stärkere Injection der Piagefässe; nur in einem Falle eine Transsudation in die Ventrikel. Einmal bei Application einer zehnfach tödtlichen Dosis fand ich den Harn blutig verfärbt.

VIII. Stellung des Cytisins im pharmakologischen Systeme.

Zum Schluss habe ich noch die Frage zu beantworten, in welche pharmakologische Gruppe das Cytisin seiner Einwirkung auf den thierischen Organismus nach einzureihen ist. Aus dem Vorhergesagten resultirt eine grosse Aehnlichkeit des Cytisins mit dem Strychnin; beide zeigen nämlich dieselbe Wirkung auf das Blut, auf die Respiration, und beide haben bei enormen Dosen dieselbe curareähnliche lähmende Wirkung auf die quergestreiften Stammesmuskeln. Nur hinsichtlich der Krämpfe, die bei Cytisin nicht so constant und nicht in so typischer Form wie bei Strychnin auftreten, differiren diese beiden Gifte. Wenn man aber die von den meisten Pharmakologen bezweifelte, von Falck[1]) und Meyer[2]) ausgesprochene Ansicht berücksichtigt, dass die Krämpfe bei Strychnin durch die Respirationslähmung bedingt, also asphyktisch seien, so ist die Differenz der Wirkung zwischen Cytisin und Strychnin keine sehr grosse. In einer Hinsicht ähnelt das Cytisin dem Curare etwas mehr, als es das Strychnin thut, und zwar in seiner lähmenden Einwirkung auf die Enden der peripheren motorischen Nerven bei Warmblütern. Es steht also das Cytisin zwischen Strychnin und Curare, näher jedoch dem ersten als dem zweiten.

Die grösste Aehnlichkeit aber scheint das Cytisin mit Ulexin zu haben, einem Alkaloide, welches vor Kurzem von Pinet[3]) in Vulpian's Laboratorium in Ulex europaeus L. und in einzelnen Genistaspecies entdeckt worden ist. Die pharmakologischen Untersuchungen Pinet's darüber beschränken sich leider nur auf einzelne Froschexperimente; dieselben stimmen in ihren Resultaten jedoch völlig mit den meinigen überein, sowohl was die tödtliche Dosis als was die vom Centrum zur Peripherie fortschreitende Lähmung betrifft.

J. Rose Bradford[4]) prüfte das Ulexin an Kaltblütern und Warmblütern. Er fand an Fröschen Lähmung der Enden des Herzvagus und der motorischen Nerven. Bei Warmblütern sah er den Tod durch Respirationslähmung eintreten. Wurde derselbe durch künstliche Athmung umgangen, so konnten sehr beträchtliche Dosen injicirt werden. Dieselben hatten dann eine deutliche Curarewirkung. Der Blutdruck wurde schon durch kleine Dosen des Alkaloides sehr gesteigert und dasselbe erwies sich aus diesem Grunde bei Herzfehlern mit Stauungserscheinungen als ein brauchbares Diureticum. Die Blutdrucksteigerung soll nach Halsmarkdurchschneidung nicht zum Verschwinden gebracht worden sein.

Bis auf den letzten Punkt, dessen Richtigkeit ich zu bezweifeln wage, stimmt die Wirkung des Ulexins mit der des Cytisins ganz gut überein. Ich würde mich daher nicht wundern, wenn beide Alkaloide auch chemisch sich als sehr ähnlich oder gar identisch erweisen sollten.

---

[1]) F. A. Falck, Die Wirkungen des Strychnins. Sammlung klinischer Vorträge, herausgegeben von R. Volkmann. Nr. 69.

[2]) Sig. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 2, 1874, p. 458.

[3]) Pinet, Archives de Physiologie réd. par Cl. Bernard et Vulpian 1887, Nr. 2, p. 89.

[4]) The Lancet 1888, 4. Febr.

C. Therapeutischer Theil.

Als Heilmittel ist Cytisus schon lange bekannt. Wie aus der Einleitung ersichtlich, finden wir bei vielen alten Schriftstellern Angaben über die therapeutische Anwendung desselben. In Mitteleuropa ist das Mittel seit dem Ende des XVI. Jahrhunderts populär geworden. In England ist es noch jetzt als Diureticum beim Volke beliebt. Die litterarischen Angaben dagegen aus neuerer Zeit sind recht spärlich. Marmé [1]) und Flügge schlagen es als Antidot bei Arsenicismus acutus vor, da es die durch Arsenicalien bedingte Hyperämie beschränken soll. Vilmorin [2]) und Tollard benutzen es als Drasticum, und besonders erfolgreich als Emeticum. Vauters [3]) will in Cytisin ein Ersatzmittel für Senna gefunden haben. Ausführlicheres darüber finden wir bei dem schon vielfach citirten Th. Scott Gray, der dem Cytisin eine vielseitige Anwendung zuschreibt. Erstens giebt er es als Stomachicum; er behandelt z. B. damit mit Erfolg Dyspepsien, die von galligem Erbrechen begleitet sind. Nach der Application eines Decocts aus Cyt. Laburnum vom spec. Gew. 1,024 in Dosen von 1—20 Tropfen je nach Constitution und Alter, trat eine erhebliche Besserung des Appetits ein, und das Erbrechen hörte auf. Besonders erfolgreich sei bei dem Mittel die Behandlung desjenigen Erbrechens der Kinder, das auf gesteigerter Reizbarkeit des Magens basirt ist; es sei dann das Decoct in kleinen Dosen kurz vor dem Essen zu geben. Die functionellen Störungen der Leber, Vomitus gravidarum, Prurigo sollen ebenfalls bei innerlicher und äusserlicher Application von Cytisusdecoct geheilt werden. Die narcotisirende Eigenschaft desselben lasse sich zur Milderung des Hustens bei Bronchitis und der Dyspnoë bei Asthma verwerthen. Die gewöhnliche Dosis für das Decoct wird zu 5 mg bis 10 cg je nach Constitution und Alter von Gray angegeben. Was die isolirten Bestandtheile anlangt, so giebt er für Cystinea 0,05—0,2, für Laburnin 0,25—0,6, für Laburninsäure 0,05—0,3 als Dosis an. Uebrigens sei die Wirkung eines jeden einzelnen dieser Bestandtheile auf den Organismus dieselbe. Diese von Th. Scott Gray gemachten Beobachtungen scheinen keinen Anklang auf dem Continente gefunden zu haben und später auch in England in Vergessenheit gerathen zu sein. Jetzt sind Cytisuspräparate meines Wissens nirgends officinell.

Es ist meiner Ansicht nach ein unbestreitbares Verdienst von Prof. Kobert, die Aufmerksamkeit der Therapeuten wieder auf dieses Mittel gelenkt zu haben. Er liess es en gros von E. Merck darstellen und forderte die Aerzte auf, dasselbe therapeutisch anzuwenden [4]). Die Indicationen dazu sind aus dem pharmakologischen Theile meiner Arbeit leicht abzuleiten. In kleinsten Dosen, schon bei 1 mg subcutan, steigert es central den Blutdruck, ohne das Herz zu beeinflussen. Daher ist es in allen denjenigen Fällen, wo der Blutdruck sehr niedrig

[1]) Marmé u. Flügge, Götting. Nachr. 1875, Nr. 23, S. 614, citirt bei Husemann-Hilger, Pflanzenstoffe 1884, Bd. 2, p. 1031.

[2]) Vilmorin u. Tollard, Bull. de pharm., T. I, p. 48, bei Hahn citirt.

[3]) Vauters, bei L. Hahn citirt, ohne Angabe der Quelle.

[4]) Die saure Reaction des Cytisinum nitricum steht der Anwendung kaum im Wege; übrigens kann man sie leicht beseitigen.

und die Gefässe schlaff sind, indicirt, so z. B. bei paralytischer Migräne.

Natürlich wird man das Mittel auch als Diureticum in allen den Fällen verwenden können, wo Hydrops und Oedeme lediglich auf zu niedrigem Blutdruck beruhen, was freilich bei Herzfehlern nur selten zutreffen dürfte.

Endlich kann man versuchen, bei denjenigen Formen von Melancholie und Abulie, wo man eine zu geringe Versorgung des Gehirns mit Blut vermuthet, durch Cytisin die Ernährung des Gehirns zu verbessern. Ich erlaube mir im Nachstehenden einige Krankengeschichten von mit Cytisin behandelten Menschen mitzutheilen, welche aus der psychiatrischen Klinik zu Dorpat stammen. Ich bin Herrn Prof. Kräpelin für Anstellung der Versuche und Ueberlassung der Krankengeschichten zu grösstem Danke verpflichtet.

Fall I. Peter Lane, 22 Jahre alt. Klinische Diagnose: Dementia paralytica.

Seit der zweiten Hälfte des Jahres 1886 depressive Verstimmung; Versündigungsideen, aber gleichzeitige Heirathsprojecte mit einem Schulmädchen. Reizbarkeit, Arbeitsunfähigkeit. Im Februar 1887 rechtsseitige Facialisparese; leichte Sprachstörung, Angstgefühle, Klagen über Benommenheit und Unfähigkeit zu denken. Im März hochgradige Apathie sowie ein Schwindelanfall, nach welchem die Sprachstörung stärker hervortritt. Herabgesetzte Schmerzempfindlichkeit, hypochondrische Ideen, hochgradige Apathie. Mitte März vollständige Flexibilitas cerea, Sitophobie, Unreinlichkeit. Patient sitzt meist regungslos da mit geschlossenen Augen, hin und wieder seufzend. Zuweilen treten ihm Thränen in die Augen. Er reagirt auf Anreden, Nadelstiche etc. nur mit vorübergehender Gesichtsröthung und Schwitzen. Es besteht starke Salivation. Während des Monat März Jodkaliumbehandlung ohne Erfolg versucht. Vom 30. März ab täglich 0,005 Cytisinnitrat subcutan. Sehr bald nach Beginn dieser Kur öffnet er die Augen und spricht mit leiser Stimme; die Katalepsie schwindet allmählig. Patient giebt Auskünfte über sein Befinden; er habe nicht sprechen können, weil die Sprache ihm schwer geworden; auch das Denken sei sehr schwer gewesen, nach der Medicin sei es ihm aber leichter geworden. Er nimmt Nahrung zu sich. 8./IV.: Nach jeder Cytisininjection ist eine deutliche Besserung wahrzunehmen, welche ca. 2—3 Stunden anhält. Während Patient des Morgens in früherer Weise starr und ohne Reaction dasitzt, antwortet er dann auf kurze Fragen und nimmt Nahrung zu sich, ohne dass jedoch die Katalepsie vollständig schwindet. 17./IV.: Patient ist wieder ganz im früheren Stupor, und es lässt sich nach Cytisin keine Besserung mehr wahrnehmen, trotzdem bis auf 0,008 pro dosi gestiegen worden ist. 18/IV.: Patient heute nicht ganz regungslos, sondern er sträubt sich nach der Injection gegen das Essen und beisst die Zähne auf einander. Mit dem Cytisin wird ausgesetzt für immer. 6./V.: Patient nach Hause entlassen, ohne dass eine Aenderung des Zustandes eingetreten wäre.

Fall II. Johann Retzo, Feldscheer, 30 Jahre alt. Klinische Diagnose: Katatonia hallucinatoria.

Patient ist krank seit December 1885. In ein städtisches Krankenhaus seiner Heimath aufgenommen, klagt er über Verfolgungen und Nachstellungen seitens des Personals und der Kranken, die ihm auf der Strasse auflauern, ihm Gift hinstellen, Vorwürfe machen, ihn schimpfen etc. Aufnahme in die Klinik am 1./XII. 1886. Status praesens: Patient ist in hohem Grade ängstlich erregt, zittert, hat Hallucinationen, lässt sich nur mit Mühe zu Antworten bewegen. Nachts Unruhe, Schlaflosigkeit; er hört die verschiedensten Stimmen und glaubt sich verfolgt. Mitte December Entwickelung eines stuporösen Zustandes mit ausgebildeter Flexibilitas cerea. Patient steht tagelang in stereotyper Haltung mit gesenktem Blick, spricht kein Wort, nimmt aber meist freiwillig Nahrung zu sich.

15./I.: Cytisinbehandlung angefangen. 3mal täglich Cyt. nitr. 1—3 Tropfen der 1%igen Lösung pro dosi. Keine Aenderung im Zustande, nur eine leichte Pulsbeschleunigung bis 100. 23./I.: Cyt. nitr. 3mal täglich 4—5 Tropfen 5 Tage hindurch. Während dieser Zeit ist der Patient etwas zugänglicher, antwortet, wenn auch leise, sagt, er habe keine Angst, geht aufgefordert durchs Zimmer, reicht die Hand; Flexibilitas cerea nicht mehr deutlich. Im Laufe des Februars ist der Stupor noch tiefer geworden; Patient reagirt gar nicht auf Fragen, sitzt meist in einer Ecke des Zimmers, erhebt sich aber sofort, wenn der Arzt ins Zimmer tritt. Puls klein, langsam. Beschäftigt man sich länger mit dem Patienten, so bekommt er Pulsbeschleunigung, Dyspnoë und Schweissausbruch am Kopf. Beim Aufrichten des Kopfes immer starrer Widerstand. Beim Oeffnen der Lider flieht der Bulbus nach oben. Nahrungsaufnahme regelmässig, aber gering. Körpergewicht erheblich gesunken. 1./III.: Status idem. 5./III.: 3 mg Cytisin subcutan; 6./III.: 4 mg; 7./III. bis 10./III.: täglich je 7 mg Cytisin subcutan, ohne dass eine Wirkung auf das Allgemeinbefinden hervortritt, obwohl die sphygmographischen Curven nach jeder Injection deutliche Pulsbeschleunigung und Ansteigen der ersten secundären Welle erkennen lassen. 17./III.: Während der klinischen Demonstration vollständige Flexibilitas cerea. Patient ist nicht zum Sprechen zu bewegen, schreibt aber seinen Namen ohne Zögern auf. Neue Cytisininjectionen, täglich 7 mg. 20./III.: Nachlass der Flexibilitas cerea. Die Steifheit der Halsmusculatur ist geschwunden; Patient entblösst selbst den Arm zur Injection. Mit den Injectionen, jetzt à 6 mg, wird fortgefahren. 23./III.: Patient macht mit den Händen und Fingern verzwickte Bewegungen und leistet den Anforderungen des Arztes Folge, spricht aber noch nicht. Er ahmt jetzt oft anderen Patienten nach. 27./III.: Patient beginnt unter fortdauerndem Gebrauch des Cytisins zu sprechen, ist aber noch schwerfällig in seinen Bewegungen. 29./III.: Patient ist ganz munter, erscheint nur noch leicht verwirrt, macht groteske Bewegungen. Ausdrucksweise verschroben. Das bis jetzt regelmässig injicirte Cytisin wird vom 29./III. ab ausgesetzt. Patient erzählt an diesem Tage über seinen stuporösen Zustand, dass er die Hände so steif hielt, weil er sich nicht habe rühren können. Nach den Injectionen sei es ihm stets wenigstens auf eine halbe Stunde klarer geworden.

Im weiteren Verlauf der Krankheit ergab sich das Bestehen von massenhaften Hallucinationen und Verfolgungsideen bei bereits ziemlich weit vorgeschrittener psychischer Schwäche. Entlassen am 19./IV. 1887.

Fall III. Jacob Bringfeldt, 27 Jahre alt, aufgenommen am 27. September 1886. Klinische Diagnose: Melancholie.

Patient ist erblich belastet, krankt seit April 1886. Psychische Depression, Angst, Selbstmordgedanken und Versündigungsideen; schreckliche Träume, unregelmässige Nahrungsaufnahme, Sprachstörungen. Bei der Aufnahme ist die Haltung des Patienten eine schlaffe, der Gesichtsausdruck matt und scheu. Er sitzt still auf seinem Bett, befolgt alle Anordnungen des Arztes richtig, zeigt aber dabei ein scheues Wesen. Nur mit Mühe gelingt es, aus ihm einige Worte herauszulocken. — Eine Opiumkur bleibt ohne wesentliche Wirkung. Allmählige Abnahme des Körpergewichts, Unfähigkeit zu anhaltender Beschäftigung, mehrfache Nahrungsverweigerung, leise zögernde Sprache, schlaffes reactionsloses Wesen, beträchtliche Cyanose.

Patient erhält jetzt Cytisin. nitric. subcutan und zwar vom 22./III. bis zum 10./IV. täglich je 0,005 und vom 10./IV. bis 20./IV. täglich je 0,007. Die Wirkung des Mittels auf den Puls ist jedesmal nachzuweisen, auch scheint die Cyanose geringer zu werden. 21./IV.: Das Mittel wird ausgesetzt, weil Patient sich dagegen zu sträuben beginnt, doch scheint er während des Gebrauches desselben etwas lebhafter geworden zu sein. Er las zuweilen die Zeitung und wurde sogar einmal beim Turnen an den Geräthen betroffen. Das Benehmen bietet sonst keine Aenderung gegen früher, Patient steht bei der Arbeit, ohne zuzugreifen, oder arbeitet wie im Traume.

Fall IV. Frl. S.,[1]) 21 Jahre alt, am 25./III. 1887 wegen einer hysterischen Contractur des rechten Beines und mannigfachen nervösen Beschwerden, Herzklopfen, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung u. s. w. in die psychiatrische Klinik aufgenommen. Seit mehreren Jahren leidet Patientin alle 2—3 Monate an heftigen Anfällen rechtsseitiger Kopfschmerzen, die seit dem Herbst 1886 häufiger geworden und in der letzten Zeit sogar mehrmals wöchentlich aufgetreten sind. Dem meist gegen Abend sich entwickelnden Anfalle geht regelmässig sarke Unruhe, Oppressionsgefühl, Schmerz in der Herzgrube, Uebelkeit voraus; eine fleckige Röthe zeigt sich auf der rechten Gesichtshälfte, während die linke Seite blass bleibt, verbreitet sich immer mehr und greift nicht selten sogar bis auf den Arm hinüber; die rechte Temporalis pulsirt stark. Nach 1—2 Stunden beginnt dann unter heftigem, häufig wiederholtem Erbrechen, mit Unruhe, quälender Angst, absoluter Schlaflosigkeit, Lichtscheu und Flimmern vor den Augen der die ganze rechte Schädelhälfte einnehmende Kopfschmerz. Die Dauer des Anfalles beträgt 12—24 Stunden; nach demselben grosse Mattigkeit, starke Erweiterung der rechten Pupille und häufig eine bald vorübergehende Sehstörung auf dem rechten Auge, Undeutlichkeit und Verschwommenheit der Gesichtseindrücke. Als therapeutisch unwirksam hatten sich Coffeïn, salicylsaures Natron und die gewöhnlichen Schlafmittel erwiesen; dagegen hatten Cocaïneinträufelungen ins Auge, sowie Morphiuminjectionen Linderung bewirkt und wurden von der Patientin lebhaft verlangt.

---

[1]) Dies ist der bereits auf p. 82 erwähnte, von Prof. Kräpelin veröffentlichte Fall, welchen ich jedoch der Vollständigkeit wegen hier mit aufführe.



Am 10./IV. wurde nach vergeblicher Anwendung verschiedener anderer Mittel beim Beginne eines Anfalles 0,003 Cytis. nitr. subcutan injicirt. Der Erfolg war überraschend. Im Laufe einer halben Stunde schwanden die Röthung, das Oppressionsgefühl und der Schmerz bis auf einen leichten Kopfdruck; ausserdem gelang es nunmehr, durch 8 g Paraldehyd mehrstündigen Schlaf zu verschaffen. Dasselbe Resultat wurde unter Steigerung der Dosis auf 0,005 im Laufe der folgenden Monate bei jedem der zahlreichen Anfälle mit der grössten Regelmässigkeit erzielt; nur einmal, als das Mittel innerlich genommen und daher vermuthlich ausgebrochen wurde, versagte es ganz. Im Uebrigen erwies es sich am wirksamsten bei möglichst frühzeitiger Anwendung; als es 2mal erst mehrere Stunden nach Beginn der Schmerzen injicirt worden war, trat wohl wesentliche Erleichterung ein, doch dauerte ein leichter Kopfschmerz bis in den folgenden Tag. Schlaf konnte durch Paraldehyd nicht immer erzielt werden. Einmal wurde das Cytisin auch in einem Anfalle linksseitiger, spastischer Migräne angewandt, wie sie sich ganz vereinzelt bei der Patientin einstellten; hier versagte das Mittel nicht nur vollständig, sondern es steigerte nach Angabe der Kranken sogar noch den Schmerz. Unter dem Einflusse einer auf das Allgemeinbefinden gerichteten Behandlung (Massage, allgemeine Faradisation, Bäder, Uebererernährung) wurde neben dem Schwinden der Contractur, Steigen des Körpergewichts u. s. w. nach und nach auch die anfangs 3—4mal wöchentlich auftretende Migräne immer seltener und stellte sich schliesslich nur noch alle 9—10 Tage ein, um stets sofort coupirt zu werden.

Ausser dem Cytisin wurde noch die „Galvanisation des Sympathicus" bei der Patientin versucht. Einmal schien dieselbe von günstiger Wirkung zu sein; ein anderes Mal schwand zwar die rechtsseitige paralytische Migräne, aber nur, um der linksseitigen spastischen Platz zu machen, während ein drittes Mal, als aus Versehen die Kathode statt der Anode an den Unterkieferwinkel gesetzt worden war, der Anfall sich gerade an die Galvanisation anschloss. Da im Uebrigen jene Manipulation völlig wirkungslos blieb, müssen wir hier wohl dem Spiele des Zufalls die Hauptrolle beimessen. Antifebrin (0,5) wurde im August einmal mit gutem Erfolge angewandt. Am 10./IX. trat die Patientin, in jeder Beziehung erheblich gebessert, aus der Klinik aus.

Der günstige Erfolg des Cytisins hat sich, wie man sieht, im vorliegenden Falle mit der Sicherheit eines physiologischen Experimentes eingestellt. Allerdings könnte man mit einer gewissen Berechtigung einwenden, dass bei der hysterischen Grundlage hier möglicher Weise psychischen Einflüssen ein sehr weiter Spielraum zugeschrieben werden müsse. Indessen, abgesehen von der Unwirksamkeit mehrerer anderer der angewandten Mittel, dürfte gegen diese Auffassung die objectiv nachweisbare, sehr deutliche Veränderung des Pulsbildes sprechen, welches die stärkere Spannung der Arterien deutlich erkennen liess. Die ersten drei Krankengeschichten scheinen mir ebenfalls in ganz eindeutiger Weise für das Cytisin zu sprechen, indem bei allen 3 Patienten der Torpor des Gehirns durch das Mittel wenigstens zeitweise gemindert wurde. Wer sehr kritisch zu Werke geht, wird vielleicht sagen, dass diese 3 Fälle noch nichts beweisen; jedenfalls aber wird er wenigstens

zugeben, dass das Mittel hier nichts geschadet hat, was doch auch erst experimentell festgestellt werden musste.

Natürlich giebt es auch viele Krankheiten, wo es weniger nützt, als man hoffen könnte. So wurde es bei einem 18jährigen Epileptiker, welcher beständig einen heissen Kopf hatte und über Congestionen nach der Stirn klagte, in Dosen von 4—7 mg 10 Tage lang ohne jeden Erfolg injicirt. Dasselbe negative Resultat ergab sich bei mehreren Paralytikern. Nichtsdestoweniger empfiehlt es sich, weitere derartige Versuche anzustellen.

Neuerdings ist das Cytisin von Prévost und Binet als centralwirkendes Brechmittel empfohlen worden. Darin bin ich jedoch mit diesen Autoren nicht einverstanden. Ein Emeticum ist meiner Ansicht nach nur dann gut und brauchbar, wenn es in eben wirksamer Dose nur Erbrechen hervorruft. Mit Cytisin ist dies aber nicht der Fall. Selbst so kleine Dosen wie 1 mg, die noch lange nicht im Stande sind, Erbrechen hervorzurufen, bewirken schon eine hochgradige Blutdrucksteigerung, die jedenfalls gar nicht beim Brechacte wünschenswerth ist, wo der Blutdruck schon so wie so steigt.

Ebenso kann ich das Mittel nur mit Vorsicht als Diureticum empfehlen; auch dürfte seine Wirkung in dieser Hinsicht nur eine sehr transitorische sein. Ob das Mittel in der Geburtshülfe als wehenerregendes Agens anwendbar ist, muss erst noch festgestellt werden. Die Maximaldosis ist von Prof. Kräpelin für Menschen auf 0,010 Cytis. nitr. subcutan festgestellt worden. Man beginne aber stets mit einer 10 mal kleineren Dose. 0,003—0,005 genügen meist, um die Erscheinungen, auf die es ankommt, hervorzurufen.

D. Toxikologischer Theil.

Die Wirkung des Cytisins erstreckt sich auf sämmtliche Thierarten. Nach meinen Untersuchungen sterben Hunde, Katzen, Hühner, Kaninchen, Tauben, Sperlinge, Ratten (schwarze und weisse), Ziegen, Meerschweinchen, Frösche, Blutegel, Bandwürmer, Schnecken unter den im pharmakologischen Theil meiner Arbeit geschilderten Symptomen, sobald man ihnen die für sie passende Dosis direct ins Blut oder hypodermatisch injicirt. Per os kann man nur diejenigen Thiere vergiften, die nicht erbrechen; bei den andern wird die Giftmasse ausgeworfen und der zurückbleibende, unberechenbare Rest genügt meist nicht zur Herbeiführung des Todes. So habe ich bei einer Katze per os nur die Wirkung des Cytisins als Emeticum zu sehen bekommen, trotzdem dass ich durch die Magensonde 75 mg eingeführt hatte, eine Dosis, die subcutan ca. 10 Katzen tödten könnte. Bei denjenigen Thieren, die nicht erbrechen, ist die tödtliche Dosis bei der Darreichung per os ebenfalls bedeutend grösser als subcutan. Ein Meerschweinchen stirbt schon bei 15 mg subcutan, während es per os 40 ohne jegliche Einwirkung verträgt, bei 45 leichte Vergiftungssymptome zeigt und erst bei 50 mg stirbt. Die Ursache dieses so grossen Unterschiedes der Dosis letalis per os und subcutan liegt wahrscheinlich wie beim Curare in der raschen Ausscheidung des Giftes. Es wird rascher aus-

geschieden, als es zur Resorption gelangt, auf diese Weise kommt es, dass eine tödtliche Dosis mit einem Male im Blute nicht vorhanden ist. Nur eine Thierklasse fand ich, die im Cytisin, auch in den stärksten Lösungen leben können, es sind Ascariden; sie scheinen gegen das Gift immun zu sein. Ob sie bei Einspritzung desselben sterben, weiss ich nicht.

Den Thierklassen nach zeigen bei subcutaner Application die Fleischfresser für Cytisin die grösste Empfindlichkeit; die Pflanzenfresser vertragen mehr. Die grösste Empfindlichkeit besitzen diejenigen Säugethiere, welche leicht erbrechen, also Katzen, Hunde; ihnen reihen sich die Tauben an; dagegen vertragen die Nagethiere, wie Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen mehr. Am meisten eclatant ist die Widerstandsfähigkeit der Ziege; ich konnte z. B. erst nach Injection von 0,375 Cyt. nitr. eine junge Ziege von 3440 g vergiften, also mit einer Dosis, die für ca. 40 Katzen ausreichend gewesen wäre. Bei allen Thierklassen fand ich die letale Dosis kleiner, als Marmé sie angiebt; ich kann dies nur der Güte und Reinheit des Präparates, welches mir zu Gebote stand, zuschreiben. Das Nähere über die letalen Dosen bei subcutaner Application zeigt folgende Tabelle, zu welcher die Zahlen für das freie Alkaloid nicht durch Versuche sondern durch Rechnung gefunden wurden.

	Thierspecies.	Cyt. nitric.	Cyt. purum.
Die tödtliche Dosis beträgt, in Milligrammen ausgedrückt, pro Kilogramm Thier für	Hunde	4	3
	Katzen	3	2
	weisse Ratten	20	13
	Meerschweinchen	37	25
	Ziegen	109	73
	Hühner	10	7
	Tauben	13	9
	Frösche	25	17
	Schnecken	∞	∞

Die Unempfindlichkeit der Schnecken gegen Cytisin kann uns nicht wundern, wenn wir bedenken, dass sie auch gegen das dem Cytisin so nahe stehende Strychnin ganz unempfindlich sind. Dass die Ziege gegen Nervengifte sehr wenig empfindlich ist, ist längst bekannt. Bei der Injection in die Vene sind bei Säugethieren kleinere Mengen erforderlich; so vergiftete Kobert einen Hund von 5600 g mit einer Injection von 16 mg Cyt. nitr. in die Vena dorsalis pedis und sah das Thier unter Krämpfen sterben. Nach Marmé soll die Qualität der Vene von Wichtigkeit sein, er behauptet, was ja leicht verständlich ist, dass eine Injection in die Vena jugularis kleinere Mengen erfordert als in die Vena dorsalis pedis. Bei der Injection in den Magen kann, wie Dougall[1]) gezeigt hat, bei Anwendung von getrockneten Schoten oder extractförmiger Präparate statt des reinen Alkaloides die Ausscheidung durch den Harn so schnell vor sich gehen, dass sie mit der hier langsamen Resorption gleichen Schritt geht, so dass bei Kaninchen z. B. gar keine Symptome eintreten, falls man nur eben wirksame Dosen anwendet.

[1]) Glasgow med. Journ. 1870, Aug., p. 496.

Blutegel sterben nach Injection von 5 mg Cytisin nach einer Stunde; in eine Lösung von 1 : 1000 Cytisin gesetzt, sterben sie erst am 3. Tage.

Bemerkt sei hier, dass die für die Warmblüter angegebene Dosis nur für erwachsene Thiere ihre Geltung hat. Interessant ist nämlich die Thatsache, dass die Widerstandsfähigkeit gegen Cytisin sich innerhalb gewisser Grenzen umgekehrt proportional dem Alter des Versuchsthieres verhält, d. h. je jünger das Thier ist, eine desto grössere Giftdose verträgt es. Eine derartige Beobachtung ist zuerst von F. A. Falck[1]) für Strychnin bei Kaninchen gemacht worden. Die Erklärung dieser Thatsache ist nach diesem Autor in einer in physiologischer und vielleicht auch anatomischer Beziehung unvollständigen Entwickelung der Ganglien des Centralnervensystems bei ganz jungen Thieren zu suchen. Ich constatirte dieses Verhalten sowohl für Katzen als für Hunde. Die Resultate der 29 Experimente, die ich bezüglich dieser Frage angestellt habe, führe ich in tabellarischer Zusammenstellung hier an. Die Dosen bedeuten Milligramme des salpetersauren Salzes.

Species.	Alter.	Dosis pro Kilo.
Katzen	2 Tage bis 2 Wochen	22
	2 Wochen bis 4 Wochen	14
	4 Wochen bis 6 Wochen	7
	Alte Thiere	3
Hunde	24 Stunden	12
	2 Wochen bis 4 Wochen	8
	Alte Thiere	4

Also auch in der relativen Unempfindlichkeit der neugeborenen Thiere gegen das Gift verhält sich das Cytisin ähnlich wie Strychnin.

An Menschen sind nach Marmé's Angabe im Ganzen 52 Vergiftungsfälle beobachtet worden. Mir ist es gelungen, 131 Fälle aus der mir zu Gebote stehenden Litteratur zusammenzustellen; ich führe sie in äusserster Kürze am Ende dieses Abschnittes an. Sie betreffen meistentheils Kinder, welche die Samen des Goldregens mit Erbsen verwechselten. Die Aehnlichkeit der Blüthen mit denen der Robinia pseudoacacia ist nicht nur für Kinder Vergiftungsursache gewesen; in den Krankengeschichten finden wir nämlich angeführt, dass gelegentlich Köchinnen die Blüthen von Cytisus Laburnum statt der von Robinia pseudoacacia bei Zubereitung der Speisen benutzt haben. Die Dosis anlangend ist zu merken, dass schon sehr kleine Mengen der Drogue ausreichen, um bedrohliche Erscheinungen hervorzurufen. So ist ein Vergiftungsfall bekannt, wo mehrere Menschen, nachdem sie Brod aus einer Mühle gegessen hatten, in welcher früher Cytisus Laburnum zum Zweck chemischer Untersuchung gemahlen wurde, stark erkrankten, obwohl die Steine der Mühle beim Wechsel des Verarbeitungsmaterials gereinigt worden waren und also nur kleine Giftmengen ins Mehl über-

[1]) F. A. Falck, Pflüger's Arch., Bd. 34, 1888.



gegangen sein konnten. Dazu stimmt, dass man nach Rosenthal[1]) in Dalmatien, wo Cytisus Weldeni einheimisch ist, nicht selten die Beobachtung gemacht hat, dass nach Genuss der Milch von mit dieser Pflanze gefütterten Ziegen ein heftiger Kopfschmerz entstand. Da nämlich die Hauptmenge des Cytisins in den Harn übergeht, so können in der Milch nur Spuren enthalten sein. Nach Endlicher[2]) ruft schon der Geruch von Cytisus ramentaceus Sieb. Kopfschwindel hervor; doch dürfte dies wohl Uebertreibung sein.

Die Symptome der Cytisinvergiftung bei Menschen bestehen in Folgendem. Nausea und Erbrechen leiten constant die Vergiftungserscheinungen ein; in diesem Umstande ist der Grund zu suchen, warum der Tod, auch bei stärkeren Giftdosen, so selten eintritt. Nach Marmé sind nur 3 Todesfälle bekannt. Das Erbrechen wird von Schmerzen im Abdomen und Epigastrium begleitet; diese dauern manchmal einen Monat an. Convulsionen, Anästhesie, Cyanose der Lippen, Coma, manchmal auch Tetanus gesellen sich in schwereren Vergiftungsfällen hinzu. Ueber Diarrhöe weichen die Angaben der Autoren von einander ab. Weelhouse, Christison, Polak, Popham wollen fast bei jeder Cytisinvergiftung dieselbe beobachtet haben. Letztgenannter Autor z. B. constatirte bei 9 Personen von 10, die zu gleicher Zeit vergiftet waren, acute Gastroënteritis mit choleriformen Symptomen. Die Section ergab eine diffuse Entzündung des Intestinaltractus. Gray dagegen behauptet, auf einige Thierversuche sich stützend, dass wenn Darmentzündung bei Cytisinvergiftung vorkomme, dieselbe nicht durch Cytisin verursacht sei. Die Section ergab ausser der oben citirten Entzündung des Darmes in den andern Fällen eine vollständige Integrität aller Organe.

Der erste therapeutische Eingriff bei etwaiger Cytisinvergiftung würde die Herausbeförderung der genossenen Substanz aus dem Magen sein. Das thut das Gift gewöhnlich selbst. Falls das Erbrechen ausbleiben sollte, so ist jedes Emeticum durch die Magenpumpe zu ersetzen, sie erspart den so wie so stark angegriffenen Patienten die unnütze Qual. Die Respirationslähmung ist durch die künstliche Athmung zu beseitigen, diese letztere ist in solchen Fällen um so mehr zu empfehlen, da sie von kurzer Dauer zu sein braucht, weil das Gift rasch aus dem Organismus ausgeschieden wird.

Ich lasse nach diesen einleitenden Bemerkungen die Krankengeschichten folgen.

1857. 2 Personen.

Ueber einen Fall der Vergiftung mit der Wurzel von Cytisus Laburnum berichtet Leonard Sedgewick[3]) in Med. Tim. and Gaz. Jan. 3. 1857. Ein Knabe von 8 Jahren ass im September 1848 Nach-

---

[1]) Rosenthal, Heil-, Nutz- und Giftpflanzen aller Länder. Erlangen 1862. p. 987. Ueber denselben Gegenstand findet sich eine auf den Botaniker Reissek zurückgeführte Angabe in Virchow-Hirsch, Jahresber. 1868, I, p. 367. Danach sollen aber auch die Ziegen Krankheitserscheinungen zeigen.

[2]) Citirt bei L. Hahn, ohne genauere Angabe der Quelle.

[3]) Schmidt's Jahrbücher der in- u. ausländ. ges. Med., Bd. 94, 1857, p. 28.

mittags 4 Uhr ein Stück der Wurzel, die er für Süssholz hielt; er wurde 5/4 Stunden darauf von Erbrechen, grosser Mattigkeit und Schwindel, der ihn am Gehen hinderte, befallen. Um 5 1/2 Uhr, als S. den Patienten sah, war letzterer äusserst matt, das Gesicht blass; Augen glanzlos; Haut kalt; Puls etwas beschleunigt, sehr schwach; Zunge rein, feucht, nicht roth, Schwindel und Ohnmachtserscheinungen waren vorhanden. Mehrmals wurde ein hellbraunes Fluidum erbrochen, in welchem klebrige, faserige Massen schwammen. Sinnesorgane nicht afficirt, kein Kopfweh, keine Convulsionen, keine beschleunigte Respiration, kein Schmerz im Unterleibe. Wiederholte Dosen von Brechweinstein riefen ergiebiges Erbrechen hervor. Da der Puls nach der Entleerung des Giftes noch schwach blieb, so erhielt der Patient sal volatile und war um 7 Uhr hergestellt.

Die Schwester des Knaben, 10 Jahre alt, hatte wenigstens 3mal mehr von der Wurzel genossen als ihr Bruder, und es traten alle obigen Symptome weit stärker hervor. Aber auch bei ihr waren keine Krämpfe oder Kopfweh, wohl aber etwas Schmerz im Hypogastrium, Erweiterung der Pupillen und Betäubung vorhanden. Die Behandlung war dieselbe; das Kind war am folgenden Morgen wieder hergestellt.

1859. 6 Personen.

Lesage Picon[1]) (Revue thér. du Midi. T. XIII, p. 396, 1859) beobachtete bei 6 Personen, welche statt der von Manchen als Delicatesse angesehenen gebackenen Akazienblüthen (Robinia pseudoacacia) die Blumen von Cytisus Laburnum in derselben Zubereitung genossen hatten, heftiges Erbrechen und Durchfall, jedoch ohne weitere Folgen.

1863. 10 Personen.

J. Popham[2]) berichtet im Dubl. med. Journ. 1863, Febr., p. 248, über eine Vergiftung durch Laburnumsamen. Von 10 Knaben, welche von dem Samen gegessen, kamen 9 mit Gastritis davon; ein 6jähriger Knabe, der mehr genossen hatte, als die anderen, bekam Schwindel, Kopfschmerz, Trockenheit, Hitze, Gefühl von Constriction der Kehle, heftige Magenschmerzen, später Nausea und Erbrechen dunkler Massen. Im Spital fand man die Magenschmerzen fortdauernd, Gesicht blass, Gesichtsausdruck ängstlich, Temperatur normal, Puls beschleunigt, Respiration mühsam, dabei heftige Erregungen, convulsivisches Zucken der Gesichtsmuskeln, stark erweiterte, gegen Licht weniger reagirende Pupillen. (Emeticum, warme Tücher auf Epigastrium und Extremitäten, Clysma, schwarzer Kaffee.) Nach Aufhören der Schmerzen, zwei Stunden später, Narcose, langsames, stertoröses Athmen. Aufgewacht, antwortet er unzusammenhängend und fällt bald wieder in Stupor. Stimulantia äusserlich und innerlich. Herstellung am anderen Morgen, nachdem der Stupor ruhigem Schlafe gewichen war, bis auf Blässe und Schwäche.

---

1) Ibid., Bd. 104, 1859, p. 306.

2) Canstatt's Jahresber. über die Fortschritte der ges. Med. aller Länder im Jahre 1863. Bd. V, Heilmittellehre, p. 114.



1867. 2 Personen.

Von G. Fischer[1]) (Schuchardt's Zeitschrift für prakt. Heilkunde, Heft 5, p. 408) erhalten wir Mittheilung über die Intoxication zweier Knaben in dem Alter von 2½ und 4½ Jahren, die von den ihnen zum Spielen gereichten Schoten von Goldregen eine unbestimmte Quantität genossen hatten. Nach ½ Stunde trat bei dem 2½jährigen Kinde „Taumeln" des Kopfes, Geschlossensein der Augen, ungemeine Blässe des Gesichts und bläuliche Färbung der Lippen ein, dabei waren Gesicht und Extremitäten kühl. Die Mutter gab ihm schwarzen Kaffee, wonach es einmal erbrach und einschlief. Der ältere litt schon nach ¼ Stunde an Kopf- und Leibschmerzen, Müdigkeit und Unfähigkeit zu gehen. Es erfolgte 4mal Erbrechen. Nun wurde ihm schwarzer Kaffee gereicht, worauf er einschlief. Die Genesung trat rasch nach Inf. sennae comp. ein, doch blieb noch etwas Blässe und Schlaffheit, sowie Mangel an Appetit zurück.

1868. 16 Personen.

James Graham[2]) (Medical Press and Circular 1868, 29. July) behandelte in Cashel Workhouse 16 Mädchen im Alter von 2—9 Jahren, welche Samen von Cyt. Lab. gegessen hatten und welche nach Anwendung von Brechmitteln und Liq. ammon. arom. (in einzelnen Fällen) sämmtlich genasen. Die beobachteten Erscheinungen waren: Erbrechen, Angst, beschleunigter und kleiner Puls, Schmerzen im Epigastrium, Zucken der Gesichtsmuskeln, Augenverdrehen, Kühle der Haut, Neigung zu Schlaf und Stupor, Symptome, die aber nicht sämmtlich bei allen Vergifteten vorkamen.

1868. 1 Person.

Eine Vergiftung durch Cytisusblüthen beobachtete J. E. Polak[3]) (Wiener med. Presse 1868, Nr. 9, p. 218) in Teheran, wo ein von ihm als Diureticum verordnetes Decoct von Cytisusblüthen Erbrechen, Durchfall, Kühle der Extremitäten, Collapsus, Agitation und Verengerung der Pupillen bei einem hydropischen Kinde hervorrief, das indess durch diese Kur von seiner Wassersucht fast ganz befreit wurde.

1868. 1 Person.

Ein Todesfall in Yorkshire[4]), der einen 6jährigen Knaben betrifft, welcher Nachmittags Zweige eines Goldregenbaumes mit den

---

[1]) Jahresber. über die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmacie u. Toxikologie, herausg. von Wiggers u. A. Husemann, 2. Jahrgang, 1867, p. 539.

[2]) Jahresber. über die Leistungen u. Fortschr. in der ges. Med., herausg. von R. Virchow u. A. Hirsch, III. Jahrgang, Bericht über das Jahr 1868, Bd. 1, p. 367. Berlin 1869.

[3]) Ibid. p. 367.

[4]) Ibid. p. 367. Ein weiterer daselbst angedeuteter Fall, welcher sich Lancet 1868, 11. Jan., p. 55, u. Pharm. Journ. 1868, Febr., p. 395, finden soll, war mir nicht zugängig.

Zähnen abgeschält hatte und um Mitternacht unter Schmerzen im Epigastrium und Uebelkeit erkrankte, dann mehrere Anfälle von Erbrechen nicht sehr reichlicher, dünner und schaumiger Massen bekam, dazwischen unruhig schlief, bis er gegen 5 Uhr, wo er zwar sehr schwach, aber vollständig bei Besinnung war und vernünftig sprach, starb, wird von John Wilson (Lancet 1868, 18. Jan., p. 86) berichtet, der 1/2 Stunde nach dem Tode die Todtenstarre beginnend, den Bauch aufgetrieben und die Pupillen erweitert fand. Später bei der Section constatirte er eine hochgradige Entzündung des Dünndarms und des Mesenteriums bei normalem Verhalten aller Bauch- und Brusteingeweide; ausgesprochene Hirnhyperämie war nicht vorhanden.

1868. 14 Personen.

Eine Vergiftung von 14 Personen mit Cytisusblüthen beobachtete Rouge[1]) in Lausanne. Dieselben hatten von einem Gebäck gegessen, zu dessen Bereitung anstatt der Blüthen von Robinia pseudoacacia Goldregenblüthen verwendet wurden. Nur bei einer Person traten die Symptome in sehr unbedeutender Weise auf, bei den übrigen, wo sie sich in 1/4—2 1/2 Stunden, in einem Fall nach 6 Stunden zeigten, bestanden sie — von 3 Kranken abgesehen, die gleich nach der Mahlzeit etwas Excitation und Lustigkeit bekamen — in allgemeinem Unwohlsein, Schwindel, Uebelkeit, grosser Schwäche in den Beinen, kalten Schweissen, Erbrechen (bei 3 fehlend) und Schlaflosigkeit. In 3 Fällen war die letztere von Hallucinationen, in einem Fall von Delirien begleitet; bei zwei Personen trat Diarrhöe ein.

1870. 1 Person.

C. G. Wheelhouse[2]) macht im Brit. med. Journ. 1870, Jan. 22, p. 79 Mittheilung über eine Vergiftung durch Cyt. Lab., die einen tödtlichen Ausgang hatte. Ein 5 1/2jähriges Mädchen scheint zu zwei getrennten Zeiten unreife Schoten gekaut und gegessen zu haben. Nach dem erstmaligen Genusse stellten sich Uebelsein, Schmerzen in der Herzgrube und im Leibe ein, nach dem zweiten Male aber sind ausser den genannten Symptomen noch Kopfweh, Pupillenerweiterung, Kälte der Beine, grosse Unruhe und Reizbarkeit eingetreten, und es kam trotz der ärztlichen Hülfe am folgenden Tage zu einem soporösen Zustande bei fortdauerndem Erbrechen, Purgiren und kleinem, schwachem Pulse. Obgleich sich nach einigen Tagen die gastrischen Erscheinungen verloren, trat am 9. Tage der Tod ein.

1870. 1 Person.

In demselben Jahre theilte Thomas Tynley[3]) (Lancet, Aug. 6) einen Fall mit, wo ein 18jähriges Mädchen 2—3 Stunden lang ein

[1]) Journal de Pharmacie et de Chimie par Dr. Vigla et Niclès. Paris, V. Masson et fils 1868, I, p. 467; Rev. méd. franç. et étrang., 15. Febr. 1868, p. 191.
[2]) Wigger's u. Husemann's Jahresber. etc., 5. Jahrgang, 1870, p. 618.
[3]) Ibid.

fingerdickes, 2—3 Zoll langes Stück eines Goldregenzweiges, ausserdem noch einige Blumen gekaut hatte und danach an Magenkrampf, Uebelkeit, Durst und Vomituritionen erkrankt war. Auch stellte sich grosse Schwäche ein, während Erbrechen und Durchfälle fehlten. Der Fall endigte in 8 Tagen mit Genesung.

1871. 1 Person.

Eine leichte und ohne medicamentöse Behandlung günstig verlaufende Vergiftung mit Goldregensamen, von denen ein 4jähriger Knabe angeblich 10 Stück gegessen hatte, beschreibt Henry Wilson[1]) im Lancet 1871, Sept. 16, p. 396. Die Intoxicationserscheinungen debütirten in einer Stunde mit wiederholtem Erbrechen; eine Stunde später traten Schlafsucht und leichte Convulsionen ein, welche letztere nach kurzer Zeit spontan schwanden; ausserdem wurden leichte Pupillenerweiterung und etwas Kühle der Extremitäten beobachtet. Auf die Schlummersucht, aus welcher jedoch der Patient ohne Mühe auf Momente zu erwecken war, folgte bald ruhiger Schlaf und völlige Wiederherstellung.

1873. 3 Personen.

Hinckeldeyn[2]) berichtet (Deutsche Klinik Bd. 27, p. 252) über eine bei Lübeck vorgekommene Vergiftung von drei Knaben, welche am Wege einen Strauch mit überwinterten Schoten und wahrscheinlich auch reifen Samen von Cyt. Lab. gefunden und von den Schoten und Samen genossen hatten. Zwei Knaben von 5 Jahren verfielen in Krämpfe; dann folgte heftiges Erbrechen, mit welchem bei dem einen sogar Blut ausgeworfen wurde; unter Bewusstlosigkeit starben sie in $^3/_4$—1 Stunde. Hinckeldeyn fand bei der Section keine Spur von Entzündung im Magen und Darm, aber bei einem der Knaben war offenbar in Folge des heftigen Erbrechens, bei stark gefülltem Magen, eine Ruptur des letzteren eingetreten, durch welche ein Austritt der Magencontenta in die Bauchhöhle stattgefunden hatte (?). In dem Mageninhalt fanden sich Cytisushülsen vor. Der dritte Knabe von $3^1/_2$ Jahren, welcher weniger genossen hatte, kam mit Erbrechen davon.

1875. 5 Personen.

Ueber die Vergiftung einer aus 5 Personen bestehenden Familie in Rouen durch die Blüthen des Cyt. Lab. theilt M. J. Clonet[3]) im Mouvement méd. Jahrg. 1875, Nr. 28, sowie in Gaz. hebdom. de méd. 1875, Nr. 17, p. 737 Folgendes mit. Die Blüthen waren anstatt Acacienblüthen zum Aromatisiren eines Gebäckes benutzt worden. Nach Genuss des letzteren stellten sich bei 3, später noch bei 2 Personen Unwohlsein, Erbrechen, Vertigo ein; kalte Schweisse und kaltes Fieber

[1]) Ibid., 6. Jahrgang, 1871, p. 566.
[2]) Ibid., 8. Jahrgang, 1873, p. 591.
[3]) Jahresber. über die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmacie u. Toxikologie von G. Dragendorff, 10. Jahrgang, 1875, p. 498.

folgten. Das Gesicht wurde blass, die Respiration beschleunigt, der Gesichtsausdruck schmerzvoll, von Zeit zu Zeit durch spasmodische Muskelcontractionen entstellt. Am Abend erfolgte vorübergehend Mattigkeit und Somnolenz, während der Nacht aber waren die Patienten, bei denen übrigens die Symptome nicht gleich heftig auftraten, schlaflos. Bei einem der Patienten dauerte das Erbrechen 12 Stunden, bei anderen nur kurze Zeit, bei letzteren waren aber die übrigen Symptome heftiger. Auch die Wirkung auf den Darm war bei den verschiedenen Patienten ungleich. Asphyxie wurde bei keinem beobachtet. Clonet meint, dass in Summa gegen 8 g frischer Goldregenblüthen zu dem Kuchen verbraucht waren.

1875. 58 Personen.

Ueber eine Massenvergiftung mit Cyt. Lab. berichtet das Pharm. Journ. and Transact.[1]) Ser. III, Vol. 6, Nr. 275, p. 275 (aus dem Brit. med. Journ.). 58 Knaben hatten am frühen Morgen von den Wurzeln eines alten, Tags vorher abgehackten Goldregenbaums gekaut, in der Meinung, es sei Süssholz. Bald stellten sich bei allen Symptome narcotischer Vergiftung ein, je nach den genossenen Mengen: Schläfrigkeit bis zu vollständigem Stupor. Keiner klagte über Brennen im Munde, Schlunde oder Magen. Als sie ins Krankenhaus aufgenommen wurden, war ihr Gesicht blass und kalt, der Gang schwankend, die Pupillen etwas erweitert. Auf Verordnung von Vallance erhielten sie sogleich Senf und Wasser in brechenerregenden Dosen, in schwereren Fällen Zinksulfat und Ipecacuanha; während des Erbrechens schienen einige umsinken zu wollen, andere schliefen ein. Zwei starke und kräftige, 13 Jahre alte und besonders schwer leidende Knaben wurden nach heftigem Vomiren bewusstlos, machten seltsam wiegende Bewegungen mit den Armen und warfen dann und wann die Beine abwechselnd convulsivisch in die Höhe; die Pupillen waren ungleichmässig erweitert und einer hatte schwachen Schaum vor dem Munde. Nachdem sie im Freien auf- und abgeführt worden waren, kalte Douchen und starken Kaffee etc. erhalten, schliefen sie ein, 10 Stunden nach der Vergiftung. Sorgfältige Nachforschungen ergaben, dass diese beiden Knaben höchstens 15 g Wurzel zu sich genommen haben konnten. Alle Patienten erholten sich bald und zeigten am nächsten Tage kaum noch Spuren von Unwohlsein.

Vallance hält eine nähere Erforschung der therapeutischen Wirkung der Laburnumwurzel für wünschenswerth; sie zeigte keinerlei „scharfe", wohl aber ausgesprochene narcotische Wirkungen in allen oben angeführten Fällen.

1875. 4 Personen.

John W. Martin[2]) berichtet im Med. Press and Circular 1875, Oct. 27, p. 34 über eine Vergiftung von 2 Kindern und einem Erwachsenen durch unreife Goldregenhülsen, wovon die Kinder 2, der

---

[1]) Ibid., p. 498.
[2]) Virchow-Hirsch, Jahresber. 1875, I, p. 523.

Erwachsene 3—4 genossen hatte. Die Symptome bestanden in Nausea, Erbrechen, heftigen Leibschmerzen, Kopfweh, Pulsverminderung. Nach Entleerung des Magens und Darms trat Besserung ein, nur hielt noch mehrere Tage lang Schwäche an.

Dieselben Symptome mit besonders stark ausgesprochener Pulsverlangsamung und Muskelschwäche beobachtete Martin auch bei einem 4jährigen Knaben nach 3—4 unreifen Hülsen.

1876. 2 Personen.

Eine Vergiftung durch die Samen des Goldregens wird von Dr. F. Sabarth[1]) (Gesundheit I, 1876, Nr. 16, p. 243) beschrieben. Ein 4jähriges Mädchen kam um 11½ Uhr Vormittags von einem Besuch im Garten einer Freundin, wo sie mit letzterer mit Goldregen gespielt und einige Körner gegessen hatte, lustig und anscheinend gesund nach Hause. Kaum hatte sie jedoch den ersten Bissen eines Butterbrodes im Munde, als sie zu schwanken begann, sich beim Gehen anhalten musste, über Uebelkeit klagte und sehr bald auch heftig erbrach, wobei jedoch keine Samen entleert wurden. Gleichzeitig erfolgte Stuhlgang unter gelindem Leibweh; die Pupillen waren sehr bedeutend erweitert, die Augen meistentheils geschlossen. Mit leichenbleicher Gesichtsfarbe und bläulichen Lippen lag die Kleine schlafend im Bett; ihre Ruhe wurde nur durch das in halbstündigen Pausen auftretende Erbrechen unterbrochen. Die Extremitäten waren schwach und kühl; Schmerz war nicht vorhanden, der Puls völlig normal. So verlief der Nachmittag und Abend; Stuhlentleerung trat nicht mehr ein und die Nacht war ruhig. Am nächsten Tage hatte sich das Kind bis auf gelinde, mit Reactionslosigkeit der Iris verbundene Mydriasis, Blässe, Mattigkeit und fast gänzlichen Mangel der Esslust wieder erholt. Erst nach 2 Wochen trat völlige Genesung ein. Bei der Freundin der Patientin trat die Intoxication weit stürmischer auf. Besonders heftig war die Diarrhöe; beim Erbrechen wurden die verzehrten Körner wieder entleert.

1877. 1 Person.

Einen Fall von Vergiftung durch Cytisus mit Ausscheidung von grasgrünem Harn bei einem 4 Jahre alten Knaben theilt Dr. E. Bull[2]) mit (Norsk Mag. for Laegevidensk. 3. R., VII, 9. Forh., S. 120, 1877). Der Knabe war plötzlich heftig erkrankt mit Erbrechen, Magenschmerzen und Collaps. Diarrhöe war nicht vorhanden, aber Tenesmus und Erection. Nach einigen Stunden liess der Knabe 300 g klaren, grasgrünen Harn und danach befand er sich mit einem Male wieder wohl; der kurze Zeit danach abgegangene Harn hatte natürliches Aussehen. Bei genauer Nachforschung ergab sich, dass der Knabe beim Spazierengehen an der Rinde einer Ruthe gekaut hatte, bis er ganz grün um den Mund geworden war. Der Zweig stammte entweder von

---

[1]) Schmidt's Jahrbücher der in- u. ausländ. ges. Med., Jahrgang 1876, Bd. 172, p. 15.

[2]) Schmidt's Jahrbücher, Jahrgang 1877, Bd. 176, p. 221.

Cytisus Laburnum (der indessen in der Umgegend von Christiania sehr selten angetroffen wird), oder am wahrscheinlichsten von Cytisus alpinus (der sehr häufig dort vorkommt).

Besonders bemerkenswerth ist dieser Fall durch die Färbung des Harns und durch die rasche und, wie es scheint, vollständige Ausscheidung des Giftes durch den Harn.

1877. 2 Personen.

Ueber zwei Vergiftungen durch die unreifen Früchte des Cyt. Lab. berichtet Perle[1]) in der Berlin. klin. Wochenschr. Jahrg. 14, Nr. 15, p. 204. Die Menge der Früchte, welche von den beiden, resp. 4 und 3 Jahre alten Patientinnen genossen waren, liess sich nicht ermitteln. Beide Mädchen lagen ca. ½ Stunde, nachdem sie das Gift zu sich genommen hatten, mit auf die Brust herabgesenktem Kopf, halbgeschlossenen Augenlidern, schlaffen Extremitäten da. Muskelcontractionen wurden nicht bemerkt; die Gesichtshaut war livid gefärbt, kalt, schweissig, die Lippen geöffnet, die Schleimhaut derselben, sowie der Mundhöhle trockener als gewöhnlich, die Pupillen dilatirt, das Sensorium benommen, die Pulsfrequenz verringert, der Puls unrhythmisch und klein, die Körpertemperatur war subnormal (36,8 und 36,6), die Respiration oberflächlich, aber nicht verlangsamt. Eines der Kinder erbrach spontan, das andere nach Darreichung von Ipecacuanha. Zur Bekämpfung des weit vorgeschrittenen Collapsus wurden Excitantia (Portwein, Wärmflaschen, kalte Compressen auf den Kopf, Riechmittel) angewendet, welche bei der einen rascher, bei der zweiten Patientin langsamer den Sopor verminderten, Vermehrung der Pulsthätigkeit, Schweiss und ruhigen Schlaf bewirkten. In beiden Fällen trat Genesung ein.

1880. 1 Person.

In den Mittheilungen aus der gerichtsärztlichen Praxis aus dem Physikate Ringköbing[2]) im Jahre 1880 von Physikus Dr. Erik Holst (Hosp.-Tidende 2. R., VIII, 11, 1881) finden wir einen Bericht über einen Vergiftungsfall durch Goldregenblüthen. Ein 5 Jahre alter Knabe, der an den Blumen gesogen hatte, bekam Erbrechen, Diarrhöe mit Blutbeimischung und blutigem Harne und Krämpfe und starb, ohne dass ärztliche Hülfe gesucht worden war, nach 24 Stunden. In den Ausleerungen hatten sich keine Goldregenblüthen oder Theile davon gefunden.

Wir sehen aus dieser Zusammenstellung, dass bereits in 131 Fällen Vergiftungen durch Cytisus und zwar fast ausnahmslos Cyt. Lab. vorgekommen sind. Die giftigen Theile waren Blüthen, Schoten, Samen, Rinde, Zweige und Wurzel. Im Allgemeinen dürfte die Prognose günstig zu stellen sein. Den Symptomen nach stimmen diese Fälle mit den Beobachtungen an Thieren gut überein, so dass ich zur Erklärung derselben nichts zuzufügen brauche.

[1]) Pharmaceut. Jahresber., 12. Jahrgang, 1877, p. 576.
[2]) Schmidt's Jahrbücher, Jahrgang 1881, Bd. 190, p. 187.



III.

Vergleichende Versuche über die giftige Wirkung der Gallensäuren.

Von

David Rywosch aus Witebsk in Weissrussland.

Nachstehendes ist ein Auszug aus einer von Prof. Kobert gestellten und von der medicinischen Facultät zu Dorpat im December 1887 mit der goldenen Medaille gekrönten Preisschrift. Ich möchte zunächst nur einige Kapitel dieser Schrift hier zur Veröffentlichung bringen, da ich über die anderen weiter zu arbeiten im Begriffe bin.

I. Historisches.

Von den ersten Anfängen des medicinischen Wissens bis in die ersten Decennien unseres Jahrhunderts galt fast ausnahmslos die Anhäufung der Galle im Blute, unabhängig davon, welcher Ansicht man in Bezug auf die Entstehung und das Wesen derselben auch war, als Ursache vieler Störungen, d. h. man schrieb der Galle eine toxische Wirkung zu.

So nimmt Hippokrates vier Grundflüssigkeiten im Körper an: 1. Blut, 2. Schleim, 3. gelbe Galle und 4. schwarze Galle. Durch Uebermass, Mangel oder Stockungen der letzteren zwei entstehen Verderbnisse der Säfte, und diese bedingen zahllose Krankheiten.

Galen theilte die Krankheiten nach ihrem anatomischen Substrat in Krankheiten der Gewebe, der Organe und der Elementarsubstanzen, d. h. des Blutes, des Schleimes, der gelben Galle und der schwarzen Galle. Zufluss von Galle zu einem Organ bedinge scirrhöse Entzündung desselben. Bis in das 17. Jahrhundert galt nach desselben Autors Vorgang die Leber für den Bildungsheerd der Wärme und des Blutes und für das Centrum des vegetativen Lebens und die gallige Dyskrasie des

Blutes als Ursache der Mehrzahl chronischer und acuter Krankheiten. Der Chylus, war die Ansicht, gehe aus dem Darm durch die Vena portae zur Leber. Hier, in der Leber, werde der Chylus zum Blute verarbeitet, und bei dieser Metamorphose bilden sich als Abfälle die gelbe Galle, die sich in der Gallenblase ansammelt, und die schwarze, die zur Milz gehe. Die Absonderung der Galle in excessiver Menge und in fehlerhafter Beschaffenheit, was bei einer Erkrankung der Leber stattfinden könne, galt als eine Quelle vieler Krankheiten. Die schwarze Galle galt als die giftigere: sie sollte chronische Leiden, Apoplexie, Convulsionen, Geistesstörungen (Melancholie) etc. hervorrufen. Nur Paracelsus und van Helmont (im 16. Jahrhundert) verwarfen fast alle pathogenetischen Beziehungen der Galle, der eine, weil dieses Secret ein bedeutungsloses Unkraut sei, der andere, weil ein so edler Saft, ein Balsam des Lebens, unmöglich Krankheiten veranlassen könne. Diese Stimmen fanden aber keinen genügenden Anklang, sondern blieben vereinzelt.

Die Entdeckungen der Chylusgefässe durch Aselli (1622) und des Ductus thoracicus durch Pecquet (1647) raubten der Leber die ihr zugeschriebene eminente physiologische Bedeutung, und in dem ersten Eifer wurde sie zu einem blossen Absonderungsorgan der im Blute gebildeten Galle[1]) degradirt. Mit diesem Verluste ihrer physiologischen Bedeutung büsste die Leber jedoch nicht in gleichem Masse ihre grosse Bedeutung in pathologischer Beziehung ein: sie blieb noch immer Hauptquelle vieler Erkrankungen. Selbst Bartholinus, der am meisten zum Sturze der Galen'schen Lehre beigetragen hat, giebt zu, dass Fehler der Blutmischungen von Obstructionen und anderen Krankheiten der Leber abhängig seien, obgleich dieses Organ nicht zur Blutbereitung diene. Mit kleinen Einschränkungen blieb diese Lehre unverändert bis in unser Jahrhundert. Die anatomischen und klinischen Beobachtungen des 18. Jahrhuuderts brachten uns viel Neues über die Entstehung des Icterus und seinen Verlauf, aber wenig wurde geändert an der Ansicht von der Herkunft und Wirkung der Galle. Es bedurfte dazu chemischer Untersuchungen, physiologischer und pharmakologischer Experimente.

Die chemische Seite der Frage löste nach den Vorarbeiten von Thénard (1805) Gmelin (1826) und Demarçay (1838) A. Strecker, welcher in seiner Habilitationsschrift (Giessen 1848) das mysteriöse Gallenharz, von dem man bis dahin so viel geredet hatte, als ein Gemisch zweier Säuren erkannte, denen C. G. Lehmann dann die noch jetzt bestehenden Namen Glyco- und Taurocholsäure beilegte, und zu deren Nachweis Pettenkofer seine berühmte Reaction fand. Cholesterin wurde in der Galle von Chevreul (1815) nachgewiesen; Berzelius isolirte den Gallenfarbstoff, zu dem Gmelin bald seine Reaction fand (1826). Im Jahre 1858 wies Kühne die Abstammung desselben vom Blute nach. So wurde allmählig Licht in die Zusammensetzung der Galle gebracht. Joh. Müller löste den physiologischen Theil der

[1]) Auf die historischen Details der Frage nach dem hämatogenen Icterus brauche ich deshalb hier nicht einzugehen, weil dieselben soeben von Max Schrader in Bd. 216 der Schmidt'schen Jahrbücher (p. 73) in sehr übersichtlicher Weise zusammengestellt worden sind.

Frage, indem er 1844 nachwies, dass die Galle nicht im Blute gebildet werde, wie man bis dahin meistens angenommen hatte, sondern in der Leber. Er führte diesen wichtigen Beweis an entleberten Fröschen. Dieses wurde später von Moleschott und Kunde bestätigt. An entleberten Warmblütern hat ihn erst in unseren Tagen Minkowski geführt.

An der Lösung des pharmakologischen Theiles der Frage, welcher zu eruiren hat, wie die Galle und ihre Bestandtheile wirken, hat man schon frühzeitig zu arbeiten angefangen, hat sie jedoch bisher nicht vollkommen gelöst, so dass auch ich noch Stoff fand, darüber zu experimentiren. Dass in den neueren Lehrbüchern der Toxikologie, wie in dem von Falck und von Lewin die Giftwirkungen der Galle mit Stillschweigen übergangen werden, hat mich in meinem Vorhaben nur bestärkt.

Den ersten Versuch auf diesem Gebiete machte Deidier[1] (1722). Er injicirte einem Hunde in die Venen die Galle Pestkranker. Der Hund starb alsbald. Denselben Erfolg erzielte Magendie bei seinen Injectionsversuchen. Goupil (1838) injicirte einem Hunde 16 g Galle, das Thier war „heftig ergriffen", erholte sich aber bald. Diese Versuche haben keinen besonderen Werth, weil sie nicht mit filtrirter Galle ausgeführt worden sind.

Mehr Berücksichtigung verdienen die Versuche von F. Bouisson (1843). Derselbe machte parallele Versuche mit filtrirter und nicht filtrirter Blasengalle eines Rindes. Die Ergebnisse waren verschieden, trotzdem er bei beiden Versuchen gleiche Mengen von Galle benutzte. Die Kaninchen, denen nicht filtrirte Galle in die Jugularvene injicirt wurde, wurden alsbald „wie von einer Art Stupor befallen, holten mühsam Athem, schlugen um sich; bald darauf trat tetanische Steife ein, der Kopf wurde stark zurückgebogen und nach einigen Minuten erfolgte der Tod". Die Section ergab Verstopfung in den Lungencapillaren durch die in der Galle suspendirten Stoffe. Die Kaninchen, denen filtrirte Galle injicirt wurde, ertrugen das Experiment gut. In der ersten halben Stunde trat Betäubung oder Unwohlbefinden ein, bald darauf erholten sie sich vollständig. Die Menge war 6 g pro Kaninchen.

In dem bald darauf erschienenen Handbuch der rationellen Pathologie von Henle (1847) finden wir schon die giftige Wirkung der Galle stark angezweifelt. Auf Rechnung der galligen Dyskrasie stellt er nur die gelbe Hautfärbung, während er die sonstigen Symptome, die den Icterus zu begleiten pflegen, wie Mattigkeit, gereizte Stimmung, manche Nervensymptome, anderen Störungen zuschreibt. Er hält auf Grund der oben erwähnten Versuche von Bouisson, auf Grund der klinischen Beobachtungen, dass eine theilweise „Retention" der Galle gut ertragen wird, und dass auch vollständige „Retention" einige Tage hindurch ohne besondere Störungen verlaufen kann, die verbreitete Ansicht von der Giftigkeit der Galle für ein ungeprüftes Vorurtheil, welches sehr die nähere Einsicht in den

[1]) Citirt nach Platner, Die Galle; 1847. Hier sind auch die übrigen, die älteren Experimentalarbeiten betreffenden Citate nachzusehen.

Krankheitszustand der Icterischen schädige, da man alle Störungen ohne weiteres der galligen Dyskrasie zuschreibe.

So verhielt sich die Sache bis 1854. In diesem Jahre erschien die auf diesem Gebiete bahnbrechende Arbeit von Th. v. Dusch[1]). Dieser Autor beschränkte sich nicht auf das Experimentiren mit Galle; er ist vielmehr der erste, der mit den verschiedenen Gallenbestandtheilen zu experimentiren begann. Seine Versuche ergaben, dass Galle, ins Blut injicirt, sehr giftig wirke, und dass diese giftige Wirkung speciell durch die gallensauren Salze hervorgerufen werde. Bei seinen Injectionsversuchen starben die Thiere fast immer unter asphyktischen Erscheinungen und Convulsionen. Da Taurin und Glycocoll an sich unschädlich sind, so schliesst Dusch, dass bloss die Cholsäure das giftige Element sei. Ochsengalle und taurocholsaures Natron rufen nach Dusch ausserdem Zerreissung der Lungencapillaren hervor (wodurch diese Zerreissung entsteht, bleibt unbeantwortet). Zur Erklärung der toxischen Wirkung greift unser Autor auf eine bereits 1840 von Hünefeld[2]) entdeckte, aber unter Henle's Einfluss in Vergessenheit gerathene Thatsache, dass Galle die Blutkörperchen auflöse. Dusch stellte mit verschiedenen Bestandtheilen der Galle Versuche an, und diese ergaben, dass die auflösende Wirkung allein die gallensauren Salze besitzen. Ausserdem fand Dusch, dass die gallensauren Salze auch Leberzellen und Eiterkörperchen aufzulösen vermögen. Diesen Befund versucht Dusch zum Verständniss der acuten gelben Leberatrophie zu verwerthen und die bösartigen Cerebralsymptome, die fast immer die acute gelbe Leberatrophie begleiten, dadurch zu erklären. Vor allen Dingen behauptet er Horaczek[3]) gegenüber, dass die Cerebralsymptome nicht speciell diese Leberkrankheit charakterisiren, sondern dass jeder Icterus von diesen Gehirnstörungen begleitet sein könne. Die Ursache vermuthet Dusch in der Einwirkung der gallensauren Salze auf die Blutkörperchen. „Ich kann mich nicht des Gedankens erwehren, dass Stoffe, welche ein so entschiedenes Vermögen haben, die Blutkörperchen aufzulösen, wenn sie in den Kreislauf gerathen und in demselben nicht nur vorübergehend, wie bei Injectionsversuchen, sondern andauernd verweilen, wohl ebenso gut zu Symptomen von Seiten des Nervensystems Veranlassung geben können, als wir im Typhus ganz ähnliche Symptome von der veränderten Blutmischung entstehen lassen" (Dusch, S. 25).

Im Jahre 1858 trat Frerichs[4]) mit seiner ganzen Autorität gegen die Dusch'sche Ansicht auf. Die Anhäufung der Gallenstoffe im Blute sei an sich von keinen gefährlichen Folgen. Mit Unrecht werde von einer Auflösung der Blutkörperchen durch Galle gesprochen; der Inhalt der Gallenblase besitzt diese Eigenschaft in geringerem Grade als destillirtes Wasser. Wenn auch die gallensauren Salze diese Eigenschaft besitzen sollten, so könne dies doch nicht in Betracht gezogen werden, da diese Salze sehr rasch durch

---

[1]) Untersuchungen und Experimente als Beitrag zur Pathogenese des Icterus und der acuten gelben Atrophie der Leber. Leipzig 1854. Habilitationsschrift.
[2]) Der Chemismus in der thierischen Organisation. Leipzig 1840.
[3]) Horaczek, Die Gallendyskrasie. Wien 1743.
[4]) Klinik der Leberkrankheiten, Bd. 1, p. 122.

Oxydation verwandelt würden und zwar nach seiner Vermuthung in den unschädlichen Gallenfarbstoff. Auch bezweifelt Frerichs Dusch's Angabe von der Lösung der Leberzellen durch Galle, gestützt darauf, dass Unterbindungen des Ductus choledochus keinen Zerfall der Zellen hervorrufen, und gestützt auf seine directen Versuche, welche ihm ergaben, dass die Leberzellen tagelang in Galle liegen können, ohne aufgelöst zu werden [1]). Die Anomalien der Nerventhätigkeit glaubt Frerichs auf Veränderung der Blutmischung zurückführen zu müssen: „Ich beschuldige hier nicht die Gallenbestandtheile, von deren Unschädlichkeit eine lange Reihe von Injectionsversuchen mich überzeugte, sondern suche die Ursache der Blutintoxication in der durch das Zerfallen der Drüsenzellen gesetzten vollständigen Aufhebung der Leberthätigkeit und in der alienirten Nierensecretion." Dagegen finden wir bei Frerichs Vermuthungen, dass die Galle an der Verlangsamung der Herzthätigkeit, welche so oft bei Icterus zu constatiren ist, schuld sei. Diese Vermuthung wurde zum Ausgangspunkt einer ganzen Reihe von Arbeiten über den Einfluss der Galle auf die Herzthätigkeit.

Der erste, der sich mit dieser Frage speciell beschäftigte, war Röhrig (1863). Seine Versuche ergaben, dass Galle, ins Blut injicirt, eine Pulsverlangsamung hervorriefe. Die Untersuchung der Betheiligung der einzelnen Gallenbestandtheile an dieser Wirkung zeigte, dass bloss die gallensauren Salze diese Wirkung ausüben und zwar sei das toxische Element bloss die Cholsäure resp. deren Salze. Nach Injectionen von grösseren Mengen glycocholsauren Natrons erfolgte der Tod unter Herzparalyse. Röhrig stellt sich die Frage: „Wirkt die Galle, resp. wirken die gallensauren Salze direct auf das Herz, oder auf das Herzhemmungscentrum im Gehirn?" Zu diesem Behufe durchschnitt er die Nn. vagi, und die pulsverlangsamende Wirkung trat noch viel deutlicher hervor. Daraus zieht er den Schluss: Die Pulsverlangsamung kommt durch die specifisch lähmende Wirkung der gallensauren Salze auf das excitomotorische Herzgangliensystem zu Stande.

Nach Röhrig's Arbeit erschien in demselben Jahre noch eine Abhandlung über diese Frage von Landois [2]). Dieser bestätigte im Allgemeinen Röhrig's Befunde, machte aber die Beobachtung, dass kleine Mengen von glycocholsaurem Natron am ausgeschnittenen Froschherzen die Pulsfrequenz erhöhen.

Sodann prüfte Traube [3]) nach weit vollkommeneren Methoden und mit Hülfe des Kymographions die Einwirkung der gallensauren Salze auf das Herz. An einem curarisirten Hunde beobachtete er nach Injection einer Lösung von Natron cholenicum der Pharmacopoea borussica, d. h. des Plattner'schen Salzes, eine bedeutende Abnahme des Blutdruckes im Aortensystem, unter gleichzeitiger Zunahme der Pulsfrequenz; später jedoch verminderte sich dieselbe. Die bedeutende Erniederung des Druckes ist nun nach Traube, da sie zunächst ohne Verminderung der Pulsfrequenz eintritt, nur auf den Herzmuskel und zwar auf einen Schwächezustand desselben zu be-

---

[1]) Ibid. 1, p. 258.
[2]) Deutsche Klinik 1863, Nr. 46.
[3]) Berliner klinische Wochenschrift 1864, Nr. 9 und 15.

ziehen. „Die Ursache dieser Schwächung liege in der Einwirkung der gallensauren Salze auf das Blut, so dass ein in seinen Functionen beeinträchtigtes Blut durch die Coronararterien fliesst, welches nicht in normaler Weise auf die Muskelsubstanz einwirken könne.“ Ferner widerlegt Traube die Angabe, dass kleinere Dosen eine wesentliche Pulsbeschleunigung hervorrufen.

Bald darauf erschienen Leyden's „Beiträge zur Pathologie des Icterus“ (Berlin 1866), in welchen der Verfasser sich eingehend mit der Frage von der Giftigkeit der Galle beschäftigte. Seine Untersuchungen ergaben, dass die gallensauren Salze Stoffe von eminent giftiger Wirkung seien. Ebenso wie Dusch und Röhrig schreibt er die Giftigkeit dem Gehalte an Cholsäure zu. Leyden analysirt die Wirkung der gallensauren Salze auf verschiedene Gewebe resp. Organe und findet, dass unter diesen Wirkungen die Auflösung der Blutkörperchen obenan stehe. Durch Vermittelung dieser Wirkung erst üben die gallensauren Salze eine giftige Wirkung auf die Organe aus: durch mangelhafte Ernährung entstehe Herzschwäche, und die Leberzellen und Nierenepithelien degenerirten fettig. In gleicher Weise werde die Function des Centralorgans des Nervensystems beeinträchtigt, so dass ein comatöser Zustand bei den Versuchsthieren fast beständig einträte. Frösche verlören jede Sensibilität, ebenso höre bald das Vermögen der Reflexbewegung auf.

Im Jahre 1869 erschien in Giessen eine Dissertation von Schack, die unter Winther's Leitung ausgeführt worden ist, „Ueber die Wirkung der Galle auf die Herzthätigkeit“. Schack konnte ebenfalls Pulsverlangsamung nach Injection von Galle constatiren. Im Gegensatz aber zu Röhrig, der, wie bereits erwähnt, eine specielle Wirkung der Cholsäure auf den excitomotorischen Ganglienapparat des Herzens annimmt, im Gegensatz ferner zu Traube und Leyden, die eine Schwächung des Herzens durch das verdorbene Blut annehmen, erklärt Schack diese Pulsverlangsamung durch die Einwirkung der Galle (er experimentirte nicht mit ihren Bestandtheilen) auf die quergestreifte Musculatur. Er fand nämlich, dass Froschmuskeln, in Galle gebracht, ihre Irritabilität einbüssen und dabei sich morphologisch so verändern, dass sie ihre Querstreifung verlieren.

Fast parallel mit den Arbeiten von Röhrig, Landois, Traube, Huppert, Leyden und Schack, die sich hauptsächlich mit der Wirkung der gallensauren Salze beschäftigen, geht eine Reihe von Abhandlungen, welche sich die Erforschung der Wirkung eines anderen beständigen Gallenbestandtheiles — des Cholesterins — zur Aufgabe machen. Wie zu Röhrig's Arbeit, gab auch zu diesen Untersuchungen Frerichs den Anstoss. Wir sahen, dass Frerichs die schweren Gehirnsymptome, die unter dem Namen „cholämische Intoxication“ bekannt sind, unter anderem auch der aufgehobenen Leberthätigkeit zuschreibt. Stoffe, die normal in der Leber aus dem Blute sich ausscheiden, werden zurückgehalten und können auf diese Weise zu schweren Hirnsymptomen führen. Nach Austin Flint[1]) (1862) ist das Cholesterin ein Umsetzungsproduct der Nervensubstanz; das Blut nimmt während seines Durchganges durch das Gehirn 2—3 ‰ Cholesterin

[1]) Citirt nach Uhle-Wagner's Handbuch der allg. Pathologie, VI. Aufl., p. 759,

auf und giebt beim Durchströmen der Leber fast ebenso viel wieder ab und zwar in die Galle. Wird nun der Gallenabfluss verhindert, so sammelt sich das Cholesterin im Blute an und verhindert den Stoffumsatz des Gehirns, was selbstverständlich zu Gehirnstörungen führen kann. Nun ergaben vergleichende Analysen des Blutes bei Gesunden 0,445—0,658, bei einem vorübergehend Icterischen 0,508 pro mille, dagegen bei einem Falle von tödtlichem Icterus 1,85 pro mille Cholesterin. Der Tod erfolgte bei dem Icterischen 6 Tage nach der Untersuchung des Blutes, und einige Tage vor dem Tode stellten sich nervöse Erscheinungen (Stupor, Sopor, Coma) ein. Diesen Zustand bezeichnet Flint als „Cholesterämie". Versuche an Thieren hat er wegen Mangels eines indifferenten Lösungsmittels für Cholesterin nicht angestellt. Die Thatsache, dass das Cholesterin bei schweren Leberkrankheiten im Blute vermehrt ist, ist später auch von Harley bestätigt worden.

Im Jahre 1869 erschienen drei Dissertationen in Strassburg, von Grollemund, Tincelin und Pagès, die auf experimentellem Wege mit der Erforschung der Gehirnstörungen, die bei Icterus gravis auftreten, sich beschäftigen. Grollemund schliesst sich Leyden's Ansicht, dass die gallensauren Salze an den Cerebralsymptomen schuld seien, an, Tincelin dagegen der Flint'schen. Pagès erzielte zwar eine Vermehrung des Cholesteringehaltes im Blute nach Einspritzung von schwefelsaurem Eisenoxydul in den Ductus choledochus und dadurch erzielter Functionsstörung der Leber, aber seine Injectionsversuche von in Seifenlösung gelöstem Cholesterin ins Blut ergaben negative Resultate, obwohl er im Verlaufe von 16 Tagen Hunden 2,57 g Cholesterin beigebracht hatte.

Besonders eingehend beschäftigte sich mit der Frage von der Giftigkeit des Cholesterins Koloman Müller[1]), und scheinbar erzielte er positive Resultate. Nach einer langen historisch-kritischen Einleitung erklärt er die gallensauren Salze für keine besonderen Gifte. Er stellte selbst mit diesen Substanzen Versuche an und fand, dass sie niemals psychische Depression und Coma hervorriefen und also auch nicht Ursache der „cholämischen Intoxication" sein können. Trotzdem, dass er Bamberger's gerechten Einwand, dass Versuche mit kleinen Mengen von Galle, selbst wenn sie einige Male wiederholt werden, noch keine Erklärung für die Erscheinungen geben können, welche bei schweren Icterusfällen vorkommen, erwähnt, lässt er diesen Einwand dennoch selbst unberücksichtigt. Er injicirte nämlich einem Hunde, und zwar einem „kräftigen", 0,4 g glycocholsauren Natrons täglich ins Blut und setzte diesen Versuch 14 Tage fort. Aber 0,4 g kann bei einem solchen Hunde rasch theilweise ausgeschieden, theilweise im Körper zersetzt werden; eine theilweise Zersetzung erkennen ja selbst Hoppe-Seyler, Kühne, Huppert, die am energischsten Frerichs' Ansicht über die vollständige Zersetzung der gallensauren Salze im Körper entgegengetreten sind, an. Gehen wir jetzt zu Koloman Müller's positiven Resultaten über. Bei seinen Versuchen mit Cholesterin erzielte er nach Injection von zwei Mal je 45 mg ins Blut bei den Thieren Abgeschlagenheit, die fort-

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 1, 1873, p. 213.

während zunahm, Schwerfälligkeit in den Bewegungen, Coma, Verlust der Sensibilität und 56 Stunden nach der ersten Injection den Tod. Seine Resultate sind aber mit grösster Vorsicht aufzunehmen. Er injicirte erstens kein gelöstes Cholesterin, sondern gepulvertes; zweitens mischte er es mit einem Medium, dessen Giftigkeit bei Application ins Blut mittlerweile von mehreren Autoren bewiesen worden ist, nämlich mit Glycerin. Ich möchte denselben jede Beweiskraft absprechen.

Feltz nnd Ritter[1]) liessen eine Reihe von Abhandlungen über die Erforschung der Wirkung der Galle, resp. ihrer Bestandtheile beim Uebertritt ins Blut erscheinen. Sie bestätigen mit Ausnahme der fettigen Degeneration der Leberzellen und des Nierenepithels fast vollständig Leyden's Angaben. Als Ursache aller Störungen gilt ihnen ebenfalls die Wirkung der Galle auf die Blutkörperchen. Als die giftigen Substanzen erkennen sie nur die gallensauren Salze, und zwar tauro- und glycocholsauren Salze an, während sie im Gegensatz zu Dusch, Röhrig, Leyden das cholsaure Natron (resp. choloidinsaures Natron) als ungiftig erklären. Cholesterin kann nach ihren Untersuchungen bloss durch seine schwere Löslichkeit zu Embolien führen, ist aber an und für sich kein Gift.

Weiter sind zwei Arbeiten erschienen, welche die Röhrig'schen Angaben über die specifischen Wirkungen der gallensauren Salze auf den Herzganglienapparat einer erneuten Prüfung unterwarfen, nämlich von Wickham-Legg[2]) und von Vito Blay[3]). Beide bestätigen die Röhrig'schen Angaben; Blay giebt ausserdem näher an, auf welchen Theil des Herzens die gallensauren Salze deletär einwirken, nämlich auf die im Sinus (des Froschherzens) liegenden excitomotorischen Remak'schen Ganglien. Atropinapplication ändert an dem Vergiftungsbilde nichts.

Diese Untersuchungen schliessen meines Wissens die Reihe der Experimente über die Giftigkeit der Galle.

Ein Blick auf diese historische Skizze zeigt, dass die Ansichten über die Giftwirkungen der Galle noch keineswegs ganz geklärt sind, dass vielmehr, um alle betheiligten Autoren zu überzeugen, noch sehr viele, möglichst genaue Experimente nöthig sind. Möchte es mir gelingen, durch das Nachstehende zur Förderung dieser Angelegenheit einiges beizutragen!

Bevor ich zur eigentlichen Arbeit übergehe, möchte ich noch der Substanzen, mit denen ich experimentirte, in kurzen Worten Erwähnung thun.

Blasengalle (meist Ochsen- resp. Rindsgalle) bezog ich frisch von den hiesigen Fleischern. Das pharmakologische Institut hat mir

---

[1]) Journ. de l'anat. et de la physiol. 1874, 1875, 1876.

[2]) An inquiry into the cause of the slow pulse in jaundice. Proceedings of the Royal Society 1876, Nr. 169.

[3]) Experimentelle Untersuchung über die Wirkung des gallensauren Natrons auf die Herzthätigkeit. Inaug.-Dissert. Erlangen 1877.

gereinigte entschleimte Ochsengalle, so viel ich brauchte, zur Verfügung gestellt. Aus dieser Galle präparirte ich das sogenannte Platner'sche gallensaure Salz, d. h. das Gemisch von glyco- und taurocholsaurem Natron, nach der üblichen Darstellungsmethode. Die anderen Gallenbestandtheile, wie auch hyo- und chenocholsaures Natron bezog ich von Merck. Nur das Glycocoll der genannten Fabrik erwies sich als nicht besonders rein. Es reagirte in Folge eines Gehaltes an Schwefelsäure stark sauer. Bevor ich es zu Versuchen benutzte, reinigte ich es daher sorgfältig von der anhaftenden Säure.

II. Wirkung der gallensauren Salze auf das Blut.

1. Wirkung auf die rothen Blutkörperchen.

In dem historischen Ueberblick sahen wir, dass die meisten Forscher, die der Galle eine toxische Wirkung zuschreiben, dieselbe in dem Vermögen der gallensauren Salze, die Blutkörperchen aufzulösen, vermuthen. Deshalb wollen wir zuerst diese Frage behandeln. Die Auflösung entdeckte, wie schon erwähnt wurde, im Jahre 1840 Hünefeld [1]). Trotzdem aber, dass dieser Forscher seiner Entdeckung eine eminente Bedeutung zuschrieb (nämlich die Auflösung der Eiweissstoffe der Nahrung), gerieth sie in Vergessenheit, seitdem Henle in seiner allgemeinen Anatomie (1841) die Behauptung aufgestellt hat, dass die Galle diese Eigenschaft ihrem Wassergehalt verdanke, und dass für Froschblut die Galle geradezu das beste Aufbewahrungsmittel sei. v. Dusch, Kühne, Leyden, K. Müller, Feltz und Ritter aber fanden von Neuem, dass die Galle auflösend wirkt und zwar, dass die gallensauren Salze es sind, denen sie die auflösende Kraft verdankt. Gegenwärtig bezweifelt wohl Niemand mehr die Eigenschaft der gallensauren Salze, die Blutkörperchen aufzulösen. Es ist dies vielmehr eine durch Experimente festgestellte Thatsache, die in alle Lehrbücher der Physiologie und Pathologie Eingang gefunden hat. An dieser Thatsache haben wir nichts zu ändern. Versetzt man 1 ccm filtrirter frischer Ochsengalle, noch besser 1 ccm einer 5 %igen Lösung eingedickter Ochsengalle (es ist gleichgültig, ob das Lösungsmittel Kochsalz oder destillirtes Wasser ist) mit 1 ccm frischen Blutes, so tritt nach kurzer Zeit eine vollständige Auflösung der Blutkörperchen, ohne irgend einen Bodensatz, ein. Prüft man die einzelnen Bestandtheile der Galle (die gallensauren Salze, Taurin, Glycocoll, Cholesterin) auf diese Wirkung, wie ich es mehrfach gethan habe, so sieht man, dass bloss die gallensauren Salze diese Eigenschaft besitzen.

Nun begnügt man sich aber gegenwärtig, wie ein Blick auf die drei im ersten Bande dieser „Institutsarbeiten" mitgetheilten Versuche zeigt, nicht mehr mit dem blossen qualitativen Nachweise, dass irgend eine Substanz die Blutkörperchen aufzulösen vermag. Es ist vielmehr üblich, quantitativ festzustellen, bis zu welchem Verdünnungsgrade die

[1]) Siehe das Citat auf p. 105.

auflösende Kraft irgend einer Substanz auf die Blutkörperchen sich äussere. In Bezug auf die Galle, resp. die Gallensäuren haben wir darüber keine directen Angaben. Wir finden bloss einerseits Ausdrücke, wie: die gallensauren Salze seien ein eminent starkes Auflösungsmittel für die Blutkörperchen; dagegen finden wir andererseits diese auflösende Wirkung als „schwach“ bezeichnet. Zur Erforschung der auflösenden Kraft bediente ich mich der üblichen Methode. 1 ccm Blut wurde mit einem bestimmten Quantum physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und darauf 1 ccm der zu prüfenden Substanz von bekannter Concentration hinzugefügt, so dass ich den Verdünnungsgrad jedesmal genau kannte. Zur Controlle diente stets 1 ccm Blut mit der physiologischen NaCl-Lösung bis zu dem entsprechenden Verdünnungsgrad vermischt, aber ohne Zusatz der zu prüfenden Gallensubstanz.

Ich untersuchte nach dieser Methode taurocholsaures, glycocholsaures, cholsaures, choloidinsaures, chenocholsaures und hyocholsaures Natron auf ihre auflösende Kraft. Das zu den Versuchen benutzte Blut stammte in der Regel von *Kälbern*; aber auch das von *Hunden*, *Katzen* und *Kaninchen* wurde gelegentlich mit berücksichtigt und verhielt sich fast ebenso. *Eine partielle Auflösung der Blutkörperchen erfolgte selbst bei den am stärksten wirkenden Substanzen nur noch bei einer Verdünnung von 1 : 1500*; bei 1 : 1700 trat gar keine Wirkung mehr ein. Zur Illustrirung dieser Thatsache sei es mir gestattet, hier einige Versuche anzuführen.

Versuch I. (Verdünnung 1 : 1500.)

Ich mischte in 7 Gläsern

I	1 ccm Blut	+ 13 ccm NaCl-Lösung	+ 1 ccm	1 %iges	taurochols.	Natron
II	1 „ „	+ 13 „ „	+ 1 „	1 „	glycochols.	„
III	1 „ „	+ 13 „ „	+ 1 „	1 „	cholsaures	„
IV	1 „ „	+ 13 „ „	+ 1 „	1 „	choloidins.	„
V	1 „ „	+ 13 „ „	+ 1 „	1 „	chenochols.	„
VI	1 „ „	+ 13 „ „	+ 1 „	1 „	hyochols.	„
VII	1 „ „	+ 14 „ „	als Controllportion.			

Nach 8 Stunden war in den Probirgläschen I, IV und V eine obere lackfarbene Schicht zu bemerken, während die anderen sich durch nichts von dem Controllgläschen unterschieden. Die Auflösung war in Gläschen V stärker, als in den beiden anderen, in IV am schwächsten. Eine vollständige Auflösung erfolgte selbst nach 24 Stunden nicht; immer blieb ein bedeutender Bodensatz, der aus noch ungelösten Blutkörperchen bestand.

Versuch II. (Verdünnung 1 : 1000.)

I	1 ccm Blut	+ 8 ccm NaCl-Lösung	+ 1 ccm	1 %iges	taurochols.	Natron
II	1 „ „	+ 8 „ „	+ 1 „	1 „	glycochols.	„
III	1 „ „	+ 8 „ „	+ 1 „	1 „	cholsaures	„
IV	1 „ „	+ 8 „ „	+ 1 „	1 „	choloidins.	„
V	1 „ „	+ 8 „ „	+ 1 „	1 „	chenochols.	„
VI	1 „ „	+ 8 „ „	+ 1 „	1 „	hyochols.	„
VII	1 „ „	+ 9 „ „	als Controllportion.			

Wie im Versuche I, so erfolgte auch hier bloss in den Gläschen I, IV und V eine theilweise Auflösung, aber schon nach 5 Stunden. In Gläschen V war die Lösung fast vollständig, während in I und IV ein bedeutender Bodensatz aus noch ungelösten rothen Blutkörperchen vorhanden war. Die anderen wiesen nichts vom Controllgläschen Abweichendes auf: ihr Blut war vollkommen ungelöst mit einer wasserhellen Schicht oberhalb der zu Boden gesunkenen Blutkörperchen.

Versuch III. (Verdünnung 1 : 900.)

I	1 ccm Blut	+ 16 ccm NaCl-Lösung	+ 1 ccm 2 %iges	taurochols. Natron
II	1 „ „	+ 16 „ „	+ 1 „ 2 „	glycochols. „
III	1 „ „	+ 16 „ „	+ 1 „ 2 „	cholsaures „
IV	1 „ „	+ 16 „ „	+ 1 „ 2 „	choloidins. „
V	1 „ „	+ 16 „ „	+ 1 „ 2 „	chenochols. „
VI	1 „ „	+ 16 „ „	+ 1 „ 2 „	hyochols. „
VII	1 „ „	+ 17 „ „	als Controllportion.	

Schon nach 1 Stunde erscheint eine aufgelöste lackfarbene Schicht in Gläschen V, dagegen in den Gläschen I und IV erst nach 3 Stunden. Zu derselben Zeit war schon in Gläschen V fast alles vollständig aufgelöst, wenn auch ein geringer Bodensatz von ungelösten Blutkörperchen noch immer zu constatiren war. In den anderen Gläschen war keine Spur von Auflösung.

Versuch IV. (Verdünnung 1 : 800.)

I	1 ccm Blut	+ 14 ccm NaCl-Lösung	+ 1 ccm 2 %iges	taurochols. Natron
II	1 „ „	+ 14 „ „	+ 1 „ 2 „	glycochols. „
III	1 „ „	+ 14 „ „	+ 1 „ 2 „	cholsaures „
IV	1 „ „	+ 14 „ „	+ 1 „ 2 „	choloidins. „
V	1 „ „	+ 14 „ „	+ 1 „ 2 „	chenochols. „
VI	1 „ „	+ 14 „ „	+ 1 „ 2 „	hyochols. „
VII	1 „ „	+ 15 „ „	als Controllportion.	

Nach ½ Stunde in Gläschen V eine aufgelöste lackfarbene Schicht, nach 1 Stunde auch in den Gläschen I und IV. Nach 2 Stunden eine vollständige Auflösung in Gläschen V ohne Bodensatz; auch in den Gläschen I und IV war die Auflösung recht stark, aber selbst nach 12 Stunden konnte doch noch ein deutlicher Bodensatz von ungelösten Blutkörperchen nachgewiesen werden. In Gläschen IV der Bodensatz grösser als in Gläschen I. Die anderen Gläschen verhielten sich wie im vorigen Versuch.

Versuch V. (Verdünnung 1 : 700.)

I	1 ccm Blut	+ 12 ccm NaCl-Lösung	+ 1 ccm 2 %iges	taurochols. Natron
II	1 „ „	+ 12 „ „	+ 1 „ 2 „	glycochols. „
III	1 „ „	+ 12 „ „	+ 1 „ 2 „	cholsaures „
IV	1 „ „	+ 12 „ „	+ 1 „ 2 „	choloidins. „
V	1 „ „	+ 12 „ „	+ 1 „ 2 „	chenochols. „
VI	1 „ „	+ 12 „ „	+ 1 „ 2 „	hyochols. „
VII	1 „ „	+ 13 „ „	als Controllportion.	

Bereits nach 10 Minuten eine vollständige Auflösung ohne eine Spur von einem Bodensatz in Gläschen V; nach einer Stunde erfolgte

eine solche auch in Gläschen I. In Gläschen IV war die Lösung ebenfalls nahezu vollständig, aber ein geringer Bodensatz aus rothen Blutkörperchen war noch immer vorhanden, selbst nach 12 Stunden. Die übrigen Gläschen verhielten sich wie im vorigen Versuche.

Versuch VI. (Verdünnung 1:600.)

I	1	ccm	Blut	+ 10	ccm	NaCl-Lösung	+ 1	ccm	2 %iges	taurochols.	Natron
II	1	„	„	+ 10	„	„	+ 1	„	2 „	glycochols.	„
III	1	„	„	+ 10	„	„	+ 1	„	2 „	cholsaures	„
IV	1	„	„	+ 10	„	„	+ 1	„	2 „	choloidins.	„
V	1	„	„	+ 10	„	„	+ 1	„	2 „	chenochols.	„
VI	1	„	„	+ 10	„	„	+ 1	„	2 „	hyochols.	„
VII	1	„	„	+ 11	„	„	als Controllportion.				

In Gläschen V erfolgte eine vollständige Auflösung ohne irgend einen Bodensatz momentan, nach 10 Minuten eine solche in Gläschen I. In Gläschen IV trat eine Auflösung nach 1 Stunde ein, aber auch diese war nicht vollständig, denn selbst nach 12 Stunden war ein geringer Bodensatz von noch ungelösten Blutkörperchen vorhanden. Die anderen verhielten sich wie im vorigen Versuche.

Aus den letzten 2 Versuchen geht hervor, dass das chenocholsaure Natron in einer Concentration von 1:700, das taurocholsaure in einer solchen von 1:600 schon nach einigen Minuten Blut, welches mindestens 10fach mit Kochsalzlösung verdünnt ist, vollständig, ohne irgend einen Bodensatz zu hinterlassen, aufzulösen vermögen. Für unverdünntes Blut muss natürlich die Concentration noch viel stärker sein.

Es erübrigt noch, die Verhältnisse für die anderen Substanzen aufzufinden.

Versuch VII. (Verdünnung 1:500.)

I	1	ccm	Blut	+ 3,5	ccm	NaCl-Lösung	+ 0,5	ccm	1 %iges	glycochols.	Natron
II	1	„	„	+ 3	„	„	+ 1	„	1 „	„	„
III	1	„	„	+ 3	„	„	+ 1	„	1 „	cholsaures	„
IV	1	„	„	+ 3	„	„	+ 1	„	1 „	choloidins.	„
V	1	„	„	+ 3	„	„	+ 1	„	1 „	hyochols.	„
VI	1	„	„	+ 4	„	„	als Controllportion.				

In Gläschen IV erfolgte nach 15 Minuten eine vollständige Auflösung ohne einen Bodensatz, nach 2 Stunden in Gläschen III eine lackfarbene Schicht, aber mit bedeutendem Bodensatz aus ungelösten rothen Blutkörperchen. Die Gläschen I und II verhielten sich wie das Controllgläschen, d. h. sie zeigten nichts von einer Auflösung. In Gläschen V war eine geringe lackfarbene Schicht etwa nach 2 Stunden zu merken.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass das choloidinsaure Natron in einer Concentration von 1:500 die Blutkörperchen total aufzulösen vermag. Schon bei 1:550 ist dies, wie weitere Versuche zeigten, nicht mehr der Fall.

Versuch VIII. (Verdünnung 1:400.)

II	1 ccm	Blut	+ 18 ccm	NaCl-Lösung	+ 1 ccm	5 %iges	glycochols.	Natron
III	1 „	„	+ 18 „	„	+ 1 „	5 „	cholsaures	„
VI	1 „	„	+ 18 „	„	+ 1 „	5 „	hyochols.	„
VII	1 „	„	+ 19 „	„	als Controllportion.			

Selbst nach 24 Stunden erfolgte in den Gläschen III und VI keine vollständige Auflösung. Die Auflösung war bloss etwas grösser als im vorigen Versuch. Gläschen II verhielt sich wie das Controllgläschen: keine Spur von Auflösung.

Versuch IX. (Verdünnung 1:300.)

II	1 ccm	Blut	+ 13 ccm	NaCl-Lösung	+ 1 ccm	5 %iges	glycochols.	Natron
III	1 „	„	+ 13 „	„	+ 1 „	5 „	cholsaures	„
VI	1 „	„	+ 13 „	„	+ 1 „	5 „	hyochols.	„
VII	1 „	„	+ 14 „	„	als Controllportion.			

Im Gläschen III erfolgte nach 4 Stunden eine vollständige Auflösung mit einem sehr geringen Bodensatz aus ungelösten Blutkörperchen, im Gläschen VI war der Bodensatz etwas grösser. Das Gläschen II zeigte nichts von einer Auflösung.

Versuch X. (Verdünnung 1:200.)

II	1 ccm	Blut	+ 8 ccm	NaCl-Lösung	+ 1 ccm	5 %iges	glycochols.	Natron
III	1 „	„	+ 8 „	„	+ 1 „	5 „	cholsaures	„
VI	1 „	„	+ 8 „	„	+ 1 „	5 „	hyochols.	„

Gläschen III und VI zeigten schon nach 1 Stunde eine vollständige Auflösung ohne Bodensatz. Gläschen II zeigte eine geringe lackfarbene Schicht.

Also erst in einer Concentration von 1:100 tritt bei glycocholsaurem Natron eine theilweise Auflösung der Blutkörperchen (Gläschen II) ein. *Vollkommene Auflösung ohne Bodensatz bekam ich bei glycocholsaurem Natron erst in einer Concentration von 1:50.*

Bemerkt sei hier, dass das glycocholsaure Natron, welches ich bei diesen Versuchen gebraucht habe, krystallisirtes war; das *nicht krystallisirte löst viel stärker*, manchmal selbst bei 1:300. Es ist zu vermuthen, dass v. *Dusch*, *Kühne* etc. mit nicht krystallisirtem und daher nicht ganz reinem glycocholsauren Natron gearbeitet haben, und wahrscheinlich deshalb finden wir bei ihnen Angaben von einem starken Auflösungsvermögen desselben.

Aus den vorgeführten Versuchen sehen wir also, dass die stärkste auflösende Kraft das chenocholsaure Natron besitzt, sodann folgt das taurocholsaure, cholodinsaure, cholsaure, hyocholsaure und zuletzt das glycocholsaure Natron. Alles Weitere zeigt nachstehende, von Prof. *Kobert* aufgestellte Tabelle.

Tabelle der Auflösung

des 10—20fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Rinderblutes durch einige Agentien.

Name der Substanz.	Völlige	Theilweise	Nach welchem Beobachter?
	Auflösung der rothen Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Concentration des Giftes von		
Cyclamin	1 : 100 000	1 : 285 000	Tufanow
Sapotoxin	1 : 10 000	1 : 150 000	Kobert, Pachorukow
Quillajasaures Natron	1 : 8 000	1 : 100 000	Kobert, Tufanow
Senegin	1 : 8 000	1 : 32 000	Atlass
Ricinus-Solvin	1 : 5 000	1 : 8 000	Kobert
Chenocholsaures Natron	1 : 700	1 : 1 500	Rywosch
Taurocholsaures Natron	1 : 600	—	Rywosch
Choloidinsaures Natron	1 : 500	—	Rywosch
Cholsaures Natron	1 : 200	-	Rywosch
Hyocholsaures Natron	1 : 200	—	Rywosch
Glycocholsaures Natron	1 : 50	—	Rywosch
Aether	1 : 13	—	Tufanow

Diese Tabelle zeigt, dass die blutkörperchen-lösende Kraft der Gallenbestandtheile hinter der der Saponinsubstanzen und des Solvins weit zurückbleibt.

v. Dusch, Röhrig und Leyden gegenüber können wir hervorheben, dass die gallensauren Salze ihre auflösende Kraft auf die Blutkörperchen nicht bloss dem Gehalte an Cholsäure verdanken, sondern dass diese Kraft auch durch die Paarung beeinflusst wird. Das taurocholsaure Natron löst viel stärker als das cholsaure (3—4 Mal stärker), das glycocholsaure dagegen viel schwächer (4 Mal schwächer). Feltz und Ritter gegenüber ist zu betonen, dass auch das cholsaure und das choloidinsaure Natron nicht als ungiftige Substanzen gelten können, ja dass sie giftiger als das glycocholsaure Salz sind. Auch aus meinen physiologisch-chemischen Versuchen, die bald besonders veröffentlicht werden sollen, geht deutlich hervor, dass die Eigenschaften der Cholsäure durch die Paarung modificirt werden und zwar nicht bloss quantitativ, sondern auch qualitativ. Das cholsaure Natron vermag nämlich nicht Eiweiss in saurer Lösung zu fällen, dagegen besitzen diese Eigenschaft das taurocholsaure, wie auch das glycocholsaure Salz, wenn auch das letztere in viel geringerem Grade als das taurocholsaure.

Was den genaueren Vorgang der Auflösung der rothen Blutkörperchen durch die gallensauren Salze anbetrifft, so haben wir darüber Angaben bei Kühne und Leyden. Kühne hat das sofortige Verschwinden von Säugethierblutkörperchen nach Zusatz von 6 %igem glycocholsauren Natron gesehen. Dagegen sollen nach Kühne Froschblutzellen durch die gallensauren Salze nicht aufgelöst

werden, sondern nur sich entfärben, Leyden dagegen behauptet, dass auch die Froschblutzellen vollständig aufgelöst werden, nur sollen dieselben länger der Auflösung widerstehen. Ich fand, dass die Säugethierblutkörperchen, bevor sie sich auflösen, vollständig sich so verhalten, wie es L. Hermann in seinem Lehrbuch der experimentellen Toxikologie angiebt. Die Blutkörperchen verlieren zuerst ihre centrale Depression, an deren Stelle eine nabelartige Einziehung entsteht, der gebildete Trichter wird enger und schliesst sich; darauf erfolgt eine vollständige Auflösung. — Ganz anders verhalten sich die Froschblutkörperchen. Zu Beginn der Einwirkung sieht man, ohne irgend welche Formveränderungen zu bemerken, den Kern deutlicher hervortreten, während die Zelle selbst blasser wird. Plötzlich sehen wir den Kern mit einem Ruck aus der Zelle treten, manchmal bleibt er in der Zelle liegen, nachdem er ruckweise seine centrale Stellung verlassen. Die Zelle löst sich bald darauf vollständig auf; der Kern widersteht aber ziemlich lange, quillt endlich auf und zerfällt in Körnchen.

2. Wirkung auf das Spectrum des Blutes.

Meine Untersuchungen über diesen Punkt sind noch nicht abgeschlossen. Hier will ich nur hervorheben, dass mehr oder weniger concentrirte Lösungen der gallensauren Salze die Reduction des Oxyhämoglobins beschleunigen. Als Beleg möchte ich folgenden Versuch anführen.

Versuch XI.

In zwei gleich grossen, mittelst Glasstöpsel gut verschlossenen Fläschchen befinden sich luftfreie Blutlösungen. Das Fläschchen A enthält Blut mit destillirtem Wasser im Verhältniss von 1 : 75 versetzt; das Fläschchen B enthält dieselbe Blutmischung, nur noch mit einem Zusatz von 0,03 g taurocholsaurem Natron auf 10 ccm der Mischung. Um 10 Uhr 20 Min. ist die Mischung fertig und wird eingefüllt. Beide Gläser zeigen deutliche Oxyhämoglobinstreifen um 10 Uhr 30 Min. Um 5 Uhr 30 Min. in Fläschchen B nur reducirtes Hämoglobin; im Fläschchen A dagegen noch ganz deutlich die 2 Oxyhämoglobinstreifen erkennbar. So blieb der Zustand den Abend über. Erst am anderen Tag um 12 Uhr 15 Min. war auch das Oxyhämoglobin im Fläschchen A verschwunden und nur noch reducirtes Hämoglobin nachweisbar.

Die gallensauren Salze wirken also umgekehrt als das Cytisin, welches die Reduction des Oxyhämoglobins, wie auf p. 71 gezeigt wurde, verlangsamt.

3. Wirkung auf die Blutgerinnung.

Es ist eine bekannte Thatsache, dass viele Substanzen, welche die Blutkörperchen auflösen, auch die Blutgerinnung beschleunigen, bei gewisser Concentration sie aber auch hemmen, resp. ganz auf-

heben. Auch die Gallensäuren weichen in dieser Beziehung nicht ab. Die Ergebnisse meiner Versuche, welche mit Kaninchen- und Hundeblut angestellt wurden, lassen sich in Kurzem für das taurocholsaure Natron beispielsweise folgendermassen wiedergeben: Das Optimum der Gerinnung liegt für tauro- und chenocholsaures Natron bei einer Concentration dieser Substanzen von 1:500 im Blute; bei einer Concentration von 1:250 heben sie dagegen die Gerinnung vollständig auf. (Fügt man aber einige Tropfen einer mässig concentrirten Säure, wie etwa der Salzsäure oder Essigsäure zu, so erfolgt natürlich jetzt momentan die Gerinnung.) Bei 1:500 erfolgt die Gerinnung wesentlich rascher als im normalen Blute.

Wir sehen also, dass sich die gallensauren Salze sowohl in ihrem Verhalten zu den rothen Blutkörperchen als zur Fibringerinnung den Saponinsubstanzen analog verhalten. Höchst wahrscheinlich wird diese Aehnlichkeit auch für das Verhalten zum Oxyhämoglobin gelten, nur liegen zur Zeit darüber, was die Saponinkörper anlangt, noch keine Beobachtungen vor.

III. Wirkung der gallensauren Salze auf weisse Blutkörperchen, isolirte Zellen und einzellige thierische Organismen.

Wie die rothen Blutkörperchen, so unterliegen auch die weissen, ja selbst andere thierische Zellen einer Auflösung durch die gallensauren Salze. Dies gilt ferner auch für Amöben und Infusorien, wenn auch alle diese sich bedeutend resistenter erweisen. So lösen sich die Leberzellen der Säugethiere und die Flimmerzellen des Frosches nur schwer auf; die letzteren halten sich 5—10 Minuten lang ganz gut, selbst in einer 3%igen Lösung von taurocholsaurem Natron.

IV. Wirkung der gallensauren Salze auf die Musculatur.

Schon Ranke[1]) hebt hervor, dass die gallensauren Salze eine lähmende Wirkung auf die Muskeln ausüben. Diese Lähmung ist nach seiner Meinung Folge einer chemischen Veränderung der Musculatur. Schack[2]), der scheinbar Ranke's Arbeit nicht kannte, giebt an, dass die Muskeln unter Einwirkung von Galle ihre Irritabilität verlieren und dabei sich histiologisch in der Weise verändern, dass die Querstreifung verloren geht und der Inhalt der Muskelfasern vollständig gerinnt. Auf Grund meiner Versuche kann ich diese Angaben bestätigen. Werden z. B. einzelne Froschmuskeln (Gastrocnemius, Sartorius etc.) in eine 1%ige Lösung von taurocholsaurem Natron gebracht, so schrumpfen sie stark zusammen, erstarren unter Gerinnung des Myosins nach wenigen Minuten, werden wachsartig hart, und keine

---

1) Reichert's Archiv 1864, p. 340.
2) Ueber die Wirkung der Galle auf das Herz. Inaug.-Dissert. Giessen 1869.



Art der Reizung vermag jetzt noch irgend welche Zuckungen hervorzurufen. Unter dem Mikroskop sehen wir, dass der Muskel seine Querstreifung verloren hat und vollständig geronnen ist. Der Vorgang bei dieser Veränderung verläuft so, wie ihn Tufanow[1]) für das Cyclamin beschreibt: „Anfangs wird die gradlinig verlaufende Querstreifung unregelmässig wellen- oder treppenförmig. Darauf sieht man auf einem hellen Grunde eine Menge stark lichtbrechender Körnchen unregelmässig zerstreut oder in Längslinien gruppirt auftreten, bis schliesslich eine klumpige, gewundene, die Contouren der Fibrillen zeigende oder auch ganz formlose Masse entsteht, durchsetzt von einer Menge kleiner Körnchen.“ Eines Symptoms möchte ich dabei erwähnen, welches meines Erachtens für den Vorgang von einiger Bedeutung ist. Wirft man einzelne Muskeln in eine verdünntere, etwa 0,5%ige Lösung irgend eines gallensauren Salzes, so folgt zuerst eine Reihe starker Zuckungen etwa 15—20 Secunden lang, darauf erst schrumpfen die Muskeln und verändern sich wie oben erwähnt. Es scheint also, dass zuerst eine Reizung des Muskels stattfindet, wenigstens in verdünnten Lösungen; auf diese folgt dann als zweites Stadium das der Myosingerinnung.

Beim Blute sahen wir, dass die gallensauren Salze und ihre Derivate einen bedeutenden quantitativen Unterschied in ihrer Einwirkung auf dasselbe aufweisen. Einen solchen Unterschied können wir hinsichtlich des Verhaltens dieser Substanzen zur Musculatur nicht constatiren; es ist vielmehr die Differenz der Intensität der Wirkung auf die Muskeln für die einzelnen gallensauren Salze eine nur geringe. Als Beispiele mögen hier einige Versuche mit tauro- und glycocholsaurem Natron dienen.

Versuch XII.

Beide Oberschenkel eines Frosches wurden je in eine 0,8%ige Lösung tauro-, sowie glycocholsauren Natrons gebracht und darauf mit dem Dubois'chen Inductionsapparat von Zeit zu Zeit in gleicher Weise gereizt.

Schenkel A in 0,8%iges taurocholsaures Natron um 1 Uhr 5 Min. eingelegt.

1. Bei Reizung mit schwachen inducirten Strömen: 1 Uhr 10 Min.: Zuckung; 1 Uhr 20 Min.: Zuckung; 1 Uhr 35 Min.: Zuckung; 2 Uhr: Zuckung.
2. Bei Reizung mit bedeutend stärkeren Strömen: 2 Uhr 25 Min.: schwache Zuckung; 2 Uhr 35 Min.: kaum wahrnehmbare Zuckung; 2 Uhr 40 Min.: dasselbe Verhalten; 2 Uhr 45 Min.: dasselbe Verhalten; 2 Uhr 50 Min.: keine Zuckung.

Schenkel B in 0,8%iges glycocholsaures Natron um 1 Uhr 5 Min. eingelegt.

1. Bei Reizung mit schwachen inducirten Strömen: 1 Uhr 10 Min.: Zuckung; 1 Uhr 30 Min.: Zuckung; 2 Uhr: Zuckung; 2 Uhr 30 Min.: Zuckung.

---

[1]) Diese Arbeiten, Bd. 1, p. 136.

2. Bei Reizung mit bedeutend stärkeren Strömen: 2 Uhr 40 Min.: schwache Zuckung; 2 Uhr 50 Min.: sehr schwache Zuckung; 3 Uhr: kaum wahrnehmbare Zuckung; 3 Uhr 10 Min.: keine Zuckung.

Versuch XIII.

Die Oberschenkel eines anderen Frosches wurden in derselben Weise behandelt wie im vorhergehenden Versuche.

Schenkel A wurde in 1%iges taurocholsaures Natron um 1 Uhr 15 Min. gebracht.

1. Bei schwachen Strömen: 1 Uhr 30 Min.: Zuckung; 1 Uhr 40 Min.: schwache Zuckung; 1 Uhr 50 Min.: kaum wahrnehmbare Zuckung; 1 Uhr 55 Min.: dasselbe Verhalten.
2. Selbst bei viel stärkeren Strömen: 2 Uhr: dasselbe Verhalten; 2 Uhr 5 Min.: keine Zuckung.

Schenkel B in 1%iges glycocholsaures Natron eingelegt um 1 Uhr 10 Min.:

1. Bei schwachen Strömen: 1 Uhr 30 Min.: Zuckung; 1 Uhr 40 Min.: dasselbe Verhalten; 1 Uhr 50 Min.: schwache Zuckung.
2. Selbst bei viel stärkeren Strömen: 2 Uhr: dasselbe Verhalten; 2 Uhr 5 Min.: kaum wahrnembare Zuckung; 2 Uhr 10 Min.: keine Zuckung.

Wir ersehen aus diesen Versuchen, dass das taurocholsaure Natron auf Muskeln etwas energischer als das glycocholsaure Natron wirkt, aber lange nicht in einem solchen Masse stärker, wie es beim Blute der Fall war. Viele andere, in analoger Weise angestellte Versuche ergaben Folgendes. Auch in der Einwirkung auf die Muskeln ist das chenocholsaure Natron das giftigste aller gallensauren Salze; in verdünnten Lösungen (0,3—0,5 %) hören die Zuckungen bei seiner Einwirkung noch etwas (3—5 Minuten) früher auf, als es bei taurocholsaurem Natron der Fall ist. Cholsaures Natron, sowie choloidinsaures und hyocholsaures wirken nur wenig energischer, als glycocholsaures. Zur Constatirung dieses Unterschiedes sind stärkere Concentrationen (1—1,5 %ige Lösungen) erforderlich.

Im Grossen und Ganzen zeigen die gallensauren Salze auch in der Einwirkung auf die Musculatur eine auffallende Aehnlichkeit mit den Saponinsubstanzen. Dieselbe zeigte sich nicht etwa nur am ausgeschnittenen Muskel, sondern auch bei Versuchen an ganzen warm- und kaltblütigen Thieren.

V. Wirkung der gallensauren Salze auf das Nervensystem.

1. Wirkung auf Gehirn und Rückenmark.

Die Frage, wie die Galle, resp. die gallensauren Salze auf das Nervensystem wirkt, spielt eine grosse Rolle in der Geschichte der Leberkrankheiten. Trotzdem aber ist sie selten Gegenstand einer

speciellen Untersuchung geworden. Die ersten, auf Experimenten beruhenden Angaben über diese Wirkung finden wir bei Ranke. Bei seinen diesbezüglichen Untersuchungen injicirte er einem Frosche 20 ccm einer 0,5 %igen Lösung glycocholsaures Natron und sah, dass nach einer Stunde die Muskeln bei Reizung des Rückenmarks nur noch schwache Zuckungen aufwiesen. 20 Minuten nach der Injection sah er bei demselben Frosche die Reflexe ganz fehlen. Daraus schliesst Ranke: „Auf die Ganglienapparate ist die Wirkung ebenso lähmend, wie auf die Musculatur, wofür das Verschwinden der Reflexe und die schwachen Zuckungen vom Rückenmark aus sprechen." Die Einwirkung der gallensauren Salze auf die peripheren Nerven ist nach Ranke gering. Leyden konnte Ranke's Beobachtungen nur bestätigen. Aus Leyden's Injectionsversuchen ergiebt sich, dass zuerst das centrale Nervensystem afficirt wird. Die Thiere verlieren mehr oder weniger ihre Sensibilität; auch die Bewegung und die Reflexthätigkeit erlischt, aber directe Reizungen der motorischen Nerven rufen noch lange danach Bewegungen in den Muskeln hervor. Während aber Ranke einen directen lähmenden Einfluss der gallensauren Salze auf das Nervensystem annimmt, also eine primäre Wirkung, möchte Leyden diese Lähmung als eine secundäre, erst durch das vergiftete Blut (mangelhafte Ernährung) hervorgerufene Wirkung auffassen. Wie Ranke findet auch Leyden keine Einwirkung der gallensauren Salze auf die peripheren Nerven. Bis auf den letzten Punkt kann ich diese Angaben bestätigen. Frösche, denen 0,07—0,08 g chenocholsaures oder taurocholsaures Natron resp. 0,08—0,10 g cholsaures oder glycocholsaures Natron subcutan injicirt wird, sterben gewöhnlich nach 1½—2 Stunden. Reizt man diese Frösche etwa 30—40 Minuten nach der Injection, electrisch oder mechanisch, so erfolgt keine Reaction: so können Hautstückchen, selbst Zehen abgeschnitten werden, die Frösche reagiren nicht. Präparirt man nun den Nervus ischiadicus heraus, durchschneidet ihn und reizt den peripheren Theil, so erfolgt eine energische Zuckung in der entsprechenden Extremität, dagegen erfolgt nach der Reizung des centralen Endes nur eine kaum wahrnehmbare in der anderen Extremität, und selbst diese Zuckungen hören bald darauf ganz auf. Um ins Klare zu kommen, ob die Wirkung der gallensauren Salze auf das Nervensystem eine primäre oder secundäre (Leyden, Feltz und Ritter), vielleicht durch Herzlähmung bedingte ist, machte ich wiederholt folgenden Versuch.

Versuch XIV.

Zwei gleich grossen Fröschen wird das Rückenmark blossgelegt und bei dem einen dasselbe mit etwas chenocholsaurem Natron, taurocholsaurem Natron etc. in Substanz bestreut; nach einiger Zeit, etwa nach 1—1½ Stunden, ist dann dieses Rückenmark gelähmt, so dass Reizungen desselben keine Zuckungen hervorrufen, während das Thier in Bezug auf die Circulation noch ziemlich normal ist. Beim Controllfrosch dagegen rufen selbst schwache Reizungen des blossgelegten Rückenmarks, sogar noch 24 Stunden nach der Operation, Zuckungen der Musculatur hervor. Bestreuen mit indifferenten Salzen in gleicher Menge wirkt nicht im Entferntesten so wie das mit gallensauren Salzen.

Hieraus, sowie aus vielen ähnlichen Versuchen, so roh sie auch sein mögen, glaube ich schliessen zu dürfen, dass alle gallensauren Salze, namentlich aber das chenocholsaure Natron, eine Lähmung der Centren des Nervensystems hervorrufen, und zwar eine primäre.

2. Wirkung auf die peripheren Nerven.

Es erübrigt noch zu erforschen, wie die gallensauren Salze auf die peripheren Nerven wirken. Ich stellte zu diesem Behufe eine Reihe von Versuchen folgender Art an: Der Unterschenkel eines Frosches wurde mit dem Nerv. ischiadicus herauspräparirt, der Unterschenkel in die physiologische NaCl-Lösung gelegt und der Nerv in eine Lösung von bestimmter Concentration der zu prüfenden Substanz. Der andere Unterschenkel desselben Frosches mit dem Nerv. ischiadicus in einer NaCl-Lösung von gleicher Concentration diente zur Controlle. Diese Versuche ergaben auf das Deutlichste, dass die gallensauren Salze, wie chenocholsaures Natron, taurocholsaures Natron u. s. w., selbst in einer mässigen Concentration die Leistungsfähigkeit des Nervs bedeutend alteriren. Als Belege führe ich einige Versuche an.

Versuch XV.

Der Unterschenkel eines Frosches wurde in physiologische Kochsalzlösung gebracht, der mit ihm zusammenhängende Nerv. ischiadicus aber in eine 2%ige Lösung von taurocholsaurem Natron; der Nerv wurde von Zeit zu Zeit mit möglichst schwachen Strömen des Du Bois'schen Schlittenapparats gereizt.

Bei Reizung nahe an der Durchschneidungsstelle des Nerven: 12 Uhr 35 Min.: Zuckungen der Muskeln; 12 Uhr 40 Min.: Zuckungen der Muskeln; 12 Uhr 45 Min.: Zuckungen der Muskeln.

12 Uhr 50 Min.: um eine Zuckung hervorzurufen, muss die Application ziemlich entfernt von der Durchschnittsstelle stattfinden; 12 Uhr 55 Min.: keine Zuckung mehr.

Zur Controlle diente der andere Unterschenkel, dessen Nerv gleichzeitig in 2%iger NaCl-Lösung gelegt war. Bis 3 Uhr konnten starke Zuckungen im Unterschenkel durch Reizung des Nervs hervorgerufen werden und zwar bei Applicationen der Electroden ziemlich nahe an der Durchschnittsstelle.

Versuch XVI.

Der Nerv wird in 1,5%iges taurocholsaures Natron, der Muskel wie im vorigen Versuche in physiologische Kochsalzlösung gelegt.

Bei Reizung nahe an der Durchschneidungsstelle des Nerven: 10 Uhr 10 Min.: Zuckungen der Muskeln; 10 Uhr 20 Min.: Zuckungen der Muskeln.

10 Uhr 30 Min.: Zuckungen der Muskeln, aber bloss dann,

wenn die Reizung ziemlich entfernt vom durchschnittenen Ende geschieht; 10 Uhr 40 Min.: dasselbe Resultat; 10 Uhr 50 Min.: dasselbe Resultat; 11 Uhr: um Zuckungen hervorzurufen muss die Reizung noch entfernter als früher vom durchschnittenen Nervenende geschehen; 11 Uhr 10 Min.: dasselbe Verhalten; 11 Uhr 20 Min.: dasselbe Verhalten; 11 Uhr 30 Min.: der Reiz muss noch näher dem Muskel applicirt werden; 11 Uhr 40 Min.: dasselbe Verhalten; 11 Uhr 50 Min.: keine Zuckung mehr.

Zur Controlle diente der andere Unterschenkel, dessen Nerv in 1,5%iger Kochsalzlösung lag. Selbst um 4 Uhr Nachmittags erfolgten bei diesem auf Reizung des Nerven noch starke Zuckungen.

Bei Versuchen mit anderen gallensauren Salzen ergaben sich ähnliche Resultate.

Auch in geringeren Concentrationen setzen also die gallensauren Salze die Leitungsfähigkeit des Nerven herab, und zwar scheint dies bedingt zu sein durch eine chemische Veränderung des Axencylinders, welcher, wie bereits von Rumpf[1]) dargethan wurde, durch Galle aufgelöst wird, eine Thatsache, die ich nach meinen Untersuchungen bestätigen kann.

Wenn es auch a priori zu erwarten ist, dass die peripheren Nervenendigungen unter der Einwirkung der gallensauren Salze ebenfalls afficirt werden, so musste dies doch durch directe Versuche constatirt werden. Unter Verhältnissen aber, wo die Leitungsfähigkeit der Nerven afficirt wird, sind solche Versuche ziemlich schwierig. Es musste der Moment abgepasst werden, wo die Leitungsfähigkeit noch nicht erloschen, die Nervenendigung dagegen event. bereits afficirt ist. Zu diesem Behufe injicirte ich einem Frosche taurocholsaures Natron subcutan in den Oberschenkel, präparirte nach 10—15 Minuten den Ischiadicus auf seinem Verlaufe in der Extremität heraus, durchschnitt ihn und reizte darauf das periphere, sowie auch das centrale Ende. In den meisten Fällen waren die Resultate der Reizung beider Enden dieselben: entweder in beiden Extremitäten Zuckungen — d. h. bei Reizung des peripheren Endes in der gleichnamigen Extremität und bei Reizung des centralen Endes in der anderen — oder in keiner. Aus einer grossen Anzahl von Versuchen habe ich nur 2 Mal folgendes Stadium der Wirkung angetroffen: Auf Reizung des centralen Endes erfolgten Zuckungen in der nicht verletzten Extremität, auf Reizung des peripheren, aber keine der gleichnamigen Extremität, womit eine Lähmung der peripheren Endigungen der motorischen Nerven dargethan ist. Mit den anderen gallensauren Salzen dürfte man bei genügender Geduld im Experimentiren ähnliche Resultate bekommen.

Aus allen diesen Versuchen geht zur Genüge hervor, dass die gallensauren Salze alle Theile des Nervensystems in geringerem oder höherem Grade lähmend afficiren, eine Wirkung, welche bekanntlich auch den Giften der Saponingruppe zukommt.

Wie bei dem Muskel ist auch bei dem Nervensystem der Unter-

---

[1]) Citirt nach Grünhagen's Physiologie, Bd. 1, p. 522.

schied in der Wirksamkeit der verschiedenen Gallensäuren kein so bedeutender, wie es bei dem Blute der Fall ist.

Taurin und Glycocoll verhielten sich dem Nerven wie dem Muskel gegenüber ebenso indifferent wie zum Blute.

VI. Wirkung der gallensauren Salze auf die Circulation.

1. Wirkung auf das Herz.

Wie bereits erwähnt, war Röhrig der erste, der den Einfluss der Galle auf die Herzthätigkeit verfolgte. Er fand, dass die Galle in ihren Hauptbestandtheilen, den gallensauren Salzen, eine lähmende Wirkung auf die Herzthätigkeit ausübe. Diese Thatsache wurde später von mehreren anderen Forschern bestätigt. Nur herrscht keine Einigkeit in Bezug auf die Auffassung der Ursache. Röhrig vermuthet eine specifische Wirkung der gallensauren Salze auf den Herzganglienapparat; Traube misst die Schuld an dieser Herzlähmung dem durch die gallensauren Salze verdorbenen Blute bei. Dieser Meinung schliessen sich Leyden, Feltz und Ritter an. Schack und Ranke sagen, der Herzmuskel werde afficirt, da das Herz durch die gallensauren Salze ebenso chemisch verändert werde, wie jeder andere quergestreifte Muskel. Steiner[1]), Legg und namentlich Blay[2]) dagegen treten wieder für die Röhrig'sche Auffassung der gangliären Lähmung ein. — So kommt Blay z. B. auf Grund seiner Untersuchungen am Froschherzen zu folgenden wichtigen Schlüssen: 1. Die intracardialen Vagusendigungen werden durch die gallensauren Salze keineswegs beeinflusst; 2. die lähmende Einwirkung der Galle resp. ihrer Salze hat nur ihre Ursache in der deletären Wirkung derselben auf die Ganglien und zwar auf die im Sulcus des Froschherzens liegenden motorischen Remak'schen Ganglien; 3. starke Dosen wirken auch auf die Musculatur, doch ist diese Wirkung nicht die Ursache einer Pulsverlangsamung.

Nach meiner Ansicht liegt es auf der Hand, dass ein Gift, welches auf alle Ganglienapparate lähmend wirkt, keine Ausnahme mit den Herzganglien machen wird, und insofern haben, wie meine Experimente in der That darthun, Röhrig, Legg und Blay Recht. Auch die hemmenden Ganglien der Vagusenden machen in dieser Beziehung keine Ausnahme, wie ich im Gegensatz zu Blay besonders hervorheben möchte, was daraus zu schliessen ist, dass in den ersten 2—3 Minuten nach der Einwirkung der gallensauren Salze meist eine vermehrte Frequenz zu beobachten ist. Aber directe Versuche an dem ausgeschnittenen Froschherzen, sowie Durchströmungen an dem Williams'schen Apparate zeigen, dass der Herzmuskel ebenfalls stark afficirt wird, und es scheint mir wenigstens für das Froschherz sicher, dass

[1]) Reichert's Archiv 1874.

[2]) Exp. Unters. über die Wirkung des gallensauren Natrons auf die Herzthätigkeit. Dissert. Erlangen 1877.

die direct lähmende Einwirkung auf die Musculatur des Herzens sogar die Hauptrolle bei der Affection der Herzthätigkeit spielt.

Zur näheren Begründung dieser meiner Ansicht mögen folgende Versuche dienen.

Versuch XVII.

Ein isolirtes Froschherz wurde in 5 ccm physiologischer NaCl-Lösung gebracht; das Herz pulsirt 45 Mal in der Minute. Darauf wurde 1 ccm einer 5 %igen Lösung von glycocholsaurem Natron der Flüssigkeit zugesetzt. Nach 2 Minuten, während welcher die Frequenz bis auf 50 in der Minute gestiegen war, wurde die Pulsation unregelmässig; der Ventrikel verharrte in einem halb systolischen Zustande, in 30 Secunden erfolgen bloss 4—5 unregelmässige wurmartige, fast peristaltische Bewegungen, während die Vorhöfe innerhalb derselben Zeit 20 Mal pulsirten.

Dieser Zustand hielt 20 Minuten an. Wurde nun wieder 0,5 ccm derselben Lösung von glycocholsaurem Natron hinzugesetzt, so erfolgte nach 3 Minuten unwiderruflicher Stillstand. Während dieser 3 Minuten erfolgten 3—5 Contractionen der unterirdischen bedeutend erweiterten Vorhöfe, während der Ventrikel in einem halb systolischen Zustande verharrte. Untersuchte ich nun gleich darauf den Herzmuskel mikroskopisch, so sah ich, dass er fast vollständig geronnen war.

Dieser Versuch liess sich in analoger Weise mit allen gallensauren Salzen machen. Bei den hier folgenden, zu seiner weiteren Erklärung dienenden Durchströmungsversuchen an dem Williams'schen Apparate sehen wir in den ersten Minuten des Durchströmens von mit gallensauren Salzen versetztem Blute keine Herabsetzung der Frequenz, während die Menge der bei jeder Systole ausgepumpten Flüssigkeit, also des sogen. Pulsvolumens, wohl vermindert ist. Dieses scheint mir ein wenn auch nicht ganz genügender Beweis für die Annahme zu sein, dass die Hauptaffection den Muskel trifft: die Contractionen des bereits geschwächten Herzmuskels sind in diesem Stadium nicht mehr kräftig genug, um das Blut in normaler Menge durchzupumpen, obwohl die nervösen Impulse dazu unverändert fortdauern.

Ich lasse hier einige derartige Versuche an dem Williams'schen Apparat folgen, die sämmtlich mit verdünntem Kalbsblut an den Herzen von Temporarien angestellt wurden. Die Frequenzzahlen und Quantitätszahlen beziehen sich immer auf eine ganze Minute. Die Quantität ist nach Cubikcentimetern gemessen.

Versuch XVIII.

Zeit.	Frequenz.	Quantität.	Bemerkungen.
10′ 57″	37	4,0	
59″	37	4,0	
11′ 1″	37	4,0	
3″	37	4,0	
5″	—	—	Zusatz von 1 ccm 6 %igen taurocholsauren Natrons auf 25 ccm Blutmischung. Concentration also 1 : 433.
10″	37	3,5	
12″	37	3,5	
14″	38	3,5	Herzschlag noch ganz regelmässig.
16″	38	3,5	
18″	36	3,0	
20″	36	3,2	
22″	35	3,0	Der Herzrhythmus zeigt leichte Störungen.
24″	34	2,5	
26″	30	2,0	
28″	27	2,0	
30″	27	2,0	Rhythmus sehr gestört; die Diastolen unvollkommen. Die Herzwandungen werden durchlässig.
40″	25	1,8	Die Vorhöfe erweitern sich sehr stark in der Diastole; ihre Pulsfrequenz rascher als die des Ventrikels.
45″	38 21	1,5	Die erste Pulszahl bezieht sich auf den Vorhof, die zweite auf den Ventrikel.
50″	36 21	1,0	
52″	34 20	0,5	
55″	36 20	0,4	Die Durchlässigkeit der Herzwandungen sehr stark.
12′ 0″	30 0	—	Der Ventrikel steht zeitweise ganz still. Es wird daher die Concentration des Giftes durch Zusatz von 10 ccm unvergifteter Blutmischung abgeschwächt.
8″	32 0	—	Das vergiftete Blut wird vollständig entfernt und der Apparat mit unvergiftetem neu gefüllt. Die Duchlässigkeit der Herzwandungen dauert trotzdem an, ebenso der Stillstand des Ventrikels.
11″	33 10	0,5	Die Pulsation beginnt wieder.
15″	36 21	1,5	Vorhöfe sehr stark ausgedehnt; Diastole des Ventrikels dagegen unvollkommen.
17″	36 20	1,5	
19″	34 20	1,5	
25″	32 18	1,0	
30″	30 14	1,0	
35″	32 14	1,0	
37″	32 13	1,0	
40″	30 14	1,0	
48″	30 14	1,0	
55″	30 11	0,5	Zustand noch derselbe wie 12 Uhr 15 Min. Die Durchlässigkeit ist nicht wieder geschwunden.
1′ 1″	—	—	Zusatz von 1 ccm 6 %igen taurocholsauren Natrons auf 25 ccm Blutmischung.
3″	14 11	—	
6″	5 0	—	
8″	—	—	Completer Stillstand, der durch giftfreie Blutlösung nicht wieder zu beseitigen ist. Ebenso sind Zusatz von Atropin und Digitaleïn ohne Einwirkung; ebenso der electrische Strom.

Die sofort vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab Schwund der Längs- und Querstreifung der Muskelfasern.

Versuch XIX.

Zeit.	Frequenz.	Quantität.	Bemerkungen.
11′ 0″	47	5,0	
3″	50	6,0	
6″	50	6,0	
9″	50	6,0	
10″	—	—	Zusatz von 1 ccm 5 %igen chenocholsauren Natrons auf 25 ccm Blutmischung.
12″	50	6,0	
14″	52	6,2	Concentration also 1 : 520.
18″	52	6,5	
20″	51	6,0	
22″	50	6,0	
24″	50	5,5	
25″	50	4,5	Die Systolen sind nicht so vollständig wie früher, und sie werden in den folgenden Minuten immer kleiner.
26″	50	4,0	
28″	50	3,5	
30″	45	3,0	
31″	45	2,5	Das Herz beginnt peristaltische Bewegungen auszuführen. Die Vorhöfe beginnen für sich zu pulsiren und die Herzwandung wird durchlässig.
32″	45	2,5	
33″	45	2,5	
34″	—	—	Zusatz von noch 1 ccm 5 %igen chenocholsauren Natrons. Concentration jetzt 1 : 270.
36″	45	2,5	
37″	39	2,0	Auf eine Pulsation des Ventrikels 2 oder 3 Pulsationen des Vorhofes, der sich unterdessen stark erweitert hat.
38″	33	1,7	
40″	16	1,0	
41″	10	0,5	Auf 4—5 Pulsationen des Vorhofes eine unregelmässige des Ventrikels.
42″	7	—	
43″	5	—	
44″	4	—	

5 Minuten lang pulsirte das Herz 3—7 Mal in der Minute ohne Pumpkraft. Das Herz bleibt darauf stehen in halber Systole; nur der Vorhof pulsirt 3—4 Mal in der Minute, was 3 Minuten dauert, darauf steht das Herz ganz still. Durchströmung des Herzens mit nicht vergiftetem Blute hilft nichts, auch Digitaleïn ruft keine Pulsationen hervor.

Versuch XX.

Zeit.	Frequenz.	Quantität.	Bemerkungen.
4′ 26″	46	7,7	
28″	46	7,7	
31″	46	7,8	
32″	—	—	Es werden 3 ccm einer 5 %igen Lösung Natron glycocholic. zu 25 ccm Blutflüssigkeit hinzugesetzt. Concentration also 1 : 186.
34″	48	6,5	
35″	46 30	4,0	
40″	30 12	2,5	
50″	22 10	2,0	
58″	13 6	1,5	

5 Uhr 5 Min.: Completer Stillstand. Jetzt wird mit normalem Blute ausgewaschen; trotzdem keine Erholung. Das Herz fühlt sich hart an und die Musculatur ist vollständig geronnen.

Ich habe ähnliche Versuche mit allen meinen Substanzen angestellt, und diese ergaben, dass das Herz sich zu ihnen wie der Muskel

und Nerv, nicht aber wie das Blut verhält, d. h., dass der Unterschied der Intensität ihrer qualitativ durchaus gleichen Einwirkung auf das Herz nicht so erheblich ist, wie es bei dem Blute der Fall war, obgleich auch hier das cheno- und taurocholsaure Salz energischer wirken, als die übrigen Substanzen. Taurin und Glycocoll verhielten sich auch hier indifferent.

Wie schon bei Untersuchung der Wirkungen auf das Blut, die Musculatur und das Nervensystem, so ergiebt sich auch in Bezug auf das Herz eine ganz auffallende Uebereinstimmung der Wirkungen der Saponinsubstanzen mit den gallensauren Salzen. Dort wie hier sehen wir, wie die Herzganglien und der Herzmuskel gelähmt werden; die Muskelwirkung ist bei beiden auf das Froschherz eine sehr grobe, stets mit dem Mikroskop, meist aber schon beim Anfühlen und Ansehen mit dem unbewaffneten Auge merkbare. Für das Herz der Warmblüter sind dieselben Wirkungen zu vermuthen; zum Nachweis der anatomischen Veränderungen derselben sind freilich die bisher angestellten mikroskopischen Untersuchungen noch nicht genügend zahlreich.

2. Wirkung auf die Gefässe.

In Bezug darauf, wie die gallensauren Salze auf die Gefässe wirken, finden wir eine Angabe bei Feltz und Richter, entlehnt einer mir im Original unbekannten Untersuchung von Haro, dass das Blut durch enge Röhren nach Zusatz von taurocholsaurem Natron schneller abfliesst. Diese Angabe kann ich trotz mehrfacher zu diesem Behufe an Capillaren angestellten Versuche nicht bestätigen; dagegen ergaben meine Durchströmungsversuche an Fröschen, wie auch an überlebten Organen der Säugethiere, dass die Gefässe unter dem Einflusse der gallensauren Salze in grösseren Dosen stark contrahirt, in geringeren aber erweitert werden, eine Erscheinung, die auch Kiwull[1]) bei seinen Untersuchungen mit Solvinpräparaten gesehen hat. Als Beleg führe ich 2 Versuche an:

Versuch XXI.

Durchströmung eines Frosches mit Ringer'scher Lösung.
Es fliessen durch in der

1. Minute 12 ccm
2. „ 12 „
3. „ 12 „

Jetzt wird statt der Ringerschen Lösung zur Durchströmung eine Lösung von gallensaurem Natron 1 : 100 benutzt.

4. Minute 12,0 ccm
5. „ 6,0 „
6. „ 3,5 „
7. „ 3,5 „
8. „ 3,0 „
9. Minute 3,0 ccm
10. „ 3,0 „

Nun wird wieder Ringer'sche Flüssigkeit durchgeströmt.

11. Minute 3,0 ccm
12. „ 3,5 „
13. „ 3,5 „
14. „ 3,5 „
15. „ 4,0 „
16. „ 4,8 „
17. „ 6,0 „
18. Minute 6,0 ccm
19. „ 6,5 „

Statt der Ringer'schen Flüssigkeit wird gallensaures Natron 1 : 100 durchgeströmt.

20. Minute 4,0 ccm
21. „ 3,5 „
22. „ 3,0 „
23. „ 2,5 „
24. „ 2,5 „
25. „ 2,5 „

---

[1]) Ueber Solvinpräparate. Inaug.-Dissert. Dorpat 1888.

Nun wird wieder Ringer'sche Flüssigkeit durchgeströmt.	27. Minute 2,5 ccm	31. Minute 2,5 ccm
	28. „ 2,5 „	32. „ 2,5 „
	29. „ 2,5 „	33. „ 2,5 „
26. Minute 2,5 ccm	30. „ 2,5 „	

Aus diesem Versuche ist zu ersehen, dass verhältnissmässig grosse Dosen von gallensaurem Natron die Ausflussmenge stark verringern; aber dabei ist zunächst noch eine relative Erholung der Gefässe möglich (vergl. die Minuten 16—19); wird aber die Dosis noch vergrössert, resp. lässt man die Einwirkung lange dauern, so geht die Möglichkeit einer Erholung verloren (vergl. die Minuten 23—33). Fast alle Versuche, die ich nach dieser Methode anstellte, gaben ein ähnliches Resultat, so dass ich mich mit Anführung dieses einen Protokolles begnügen kann. Aus denselben Gründen werde ich auch nur einen Durchströmungsversuch an überlebenden Theilen des Warmblüters anführen. Diese Durchströmung geschah nach der in diesen Institutsarbeiten schon oft besprochenen Methode.

Versuch XXII.

Niere eines Ochsen; Durchströmung mit dem unverdünnten Blute desselben Thieres etwa 45 Minuten nach dem Schlachten. Das angewandte Gift war Natron taurocholicum, welches in wässeriger Lösung dem Blute zugesetzt wurde. Das Blut strömte unter einem constanten Drucke von nur 100 mm Hg durch das Organ.

Zeit.	Ausfliessende Blutmenge pro Minute in ccm.	Concentration des Giftes im Blute.	Absolute Giftmenge, welche durch das Organ floss.	Bemerkungen.
	Normales Blut			
4' 0"	30			Beginn der Durchströmung.
1"	20			
2"	15			
3"	15			
4"	15			
5"	15			
	Vergiftetes Blut			
6"	15			
7"	17			Deutliche Zunahme der
8"	20	1 : 1000		Ausflussmenge von der
9"	26		78 mg	zweiten Minute an.
	Normales Blut			
10"	27			
11"	25			
12"	25			
13"	25			
	Vergiftetes Blut			
14"	25			Dieselbe Wirkung wie oben.
15"	42	1 : 1000		
16"	48		115 mg	
	Normales Blut			
17"	49			Die Giftwirkung lässt lang-
18"	33			sam nach und der Strom
19"	31			kehrt allmählig zur frühe-
20"	32			ren Breite zurück.

Zeit.	Ausfliessende Blutmenge pro Minute in ccm.	Concentration des Giftes im Blute.	Absolute Giftmenge, welche durch das Organ floss.	Bemerkungen.
4′ 21″	30			
22″	26			
23″	26			
24″	26			
	Vergiftetes Blut			
26″	31			
27″	58	1 : 2000		Deutliche Stromverbreiterung von der zweiten Minute ab.
28″	59		74 mg	
	Normales Blut			
29″	58			
31″	27			
32″	30			Allmählig verengt sich das Strombett wieder.
33″	27			
34″	26			
35″	24			
36″	25			
37″	23			
38″	23			
39″	21			
	Vergiftetes Blut			
41″	30	1 : 2000		
42″	35		32 mg	Wieder Verbreiterung in der zweiten Minute.
	Normales Blut			
43″	35			
44″	28			Wieder Verengerung durch normales Blut zur Norm.
45″	26			
46″	26			
47″	26			
48″	26			
	Vergiftetes Blut			
49″	28			Bei dieser Concentration tritt Starre der Gefässwandung und dadurch erhebliche Verschmälerung des Blutstromes ein.
50″	17			
51″	18			
52″	14	1 : 200		
53″	10			
54″	10		485 mg	
	Normales Blut			
55″	18			
56″	28			Normales Blut beseitigt die Starre und jetzt tritt für einige Minuten dieselbe Wirkung wie vorhin, nämlich Gefässerweiterung ein, die allmählig vorüber geht und nun wieder normaler Breite Platz macht.
57″	36			
58″	50			
59″	44			
5′ 0″	40			
1″	35			
2″	34			
3″	31			
4″	27			
5″	26			
6″	25			
7″	24			
8″	26			
9″	24			
10″	23			
11″	20			
12″	20			
13″	20			

Zeit.	Ausfliessende Blutmenge pro Minute in ccm.	Concentration des Giftes im Blute.	Absolute Giftmenge, welche durch das Organ floss.	Bemerkungen.
	Vergiftetes Blut			
5′ 14″	20	1:200	205 mg	Die Verengerung des Strombettes tritt schon in der zweiten Minute wieder ein.
15″	8			
16″	8			
17″	5			
	Normales Blut			
18″	5			
19″	6			
20″	6			
21″	7			
22″	6			Langsamer Schwund der Starre der Gefässe.
23″	15			
24″	20			Abbruch des Versuchs.

Als Resultat aller meiner in dieser Richtung angestellten Versuche glaube ich folgenden Schluss ziehen zu können. Bei Zusatz geringer Mengen von irgend einem gallensauren Salze tritt deutliche Verbreiterung, bei grossen Mengen ähnlich wie beim Cyclamin Verschmälerung der Gefässe ein. Die Verbreiterung muss als Lähmung der Wandganglien, die Verengerung als Wandstarre aufgefasst werden. Bei der Durchströmung am Frosche wurde in Folge zu grosser Mengen des angewandten Giftes oder in Folge besonderer Empfindlichkeit der Froschgefässe nur das zweite Stadium der Vergiftung wahrgenommen, d. h. Abnahme der Ausflussmenge. Da die Frösche nicht mit Blut durchströmt werden, so sind die Versuche an Warmblüterorganen entschieden beweisender.

VII. Wirkung der gallensauren Salze auf den Verdauungstractus.

Der erste, welcher Thieren Galle per os applicirte, war Bouisson. Er brachte einem Hunde in den Magen 120 g Galle. Um die Entleerung derselben durch Erbrechen zu verhindern, wurde die Speiseröhre unterbunden. Es zeigten sich deutliche Anstrengungen zum Erbrechen; später erfolgte heftiger Durchfall. Das Thier war während dieser Zeit „traurig und niedergeschlagen“, erholte sich aber bald. Leyden machte einen ähnlichen Versuch an einem Kaninchen. Es trat ebenfalls heftiger Durchfall ein. Das Thier frass seit der Application nichts. Der Harn enthielt weder Gallenfarbstoff noch Gallensäuren. 7 Tage nach der Application starb das Thier, die Section ergab nichts Abnormes. Ich stellte meine Versuche an Hühnern und Kaninchen an.

Versuch XXIII.

50 g eingedickter Ochsengalle wurden zu 54 Pillen verarbeitet und 2 Hühnern im Verlaufe von 3 Tagen verfüttert (an den ersten

2 Tagen bekam jedes Huhn je 11, am 3. je 5 Pillen). Schon am 1. Tag trat, etwa 3 Stunden nach der Verabreichung, heftiger Durchfall (grüner stark schaumiger Koth) ein. Ausser einer unangenehmen Geschmacksempfindung, welche man aus den Mund- und Schluckbewegungen, wie aus dem öfteren Abwischen des Schnabels an den Federn leicht ersehen konnte, war am 1. Tage im allgemeinen Verhalten der Hühner nichts Abnormes zu bemerken. Dagegen trat Mattigkeit, vollständige Appetitlosigkeit am 2., 3. Tage ein; der Durst war dagegen ungeheuer. Die Hühner tranken fast den ganzen Tag hindurch. Aus dem Munde floss beständig Speichel; zu gleicher Zeit fand gallige Kothentleerung, scheinbar unwillkürlich, statt. Morgens am 4. Tage waren beide Hühner todt.

Section. Der Kropf (ingluvies) mit einer weisslich-grünen Masse angefüllt; seine Schleimhaut stark geröthet, an manchen Stellen selbst necrotisirt. Die Magenhaut gallig tingirt, so auch der ganze Darmtractus, der fast vollständig, bis auf die Blinddärme, leer ist. Der rechte und linke Leberlappen sind an einigen Stellen braungrün gefärbt.

Der Tod erfolgte wahrscheinlich ausser durch die directe Giftwirkung der Galle auch aus Inanition, da ja, wie bekannt, Galle die Magenverdauung aufhebt (Brücke, Hamarsten, Maly und Emich). Vielleicht ist auch die starke Entzündung des Kropfes, der, wie gesagt, selbst stellenweise necrotisirt war, mit als Todesursache zu beschuldigen.

Auch Kaninchen starben, fast unter denselben Erscheinungen wie die Hühner, wenn ihnen 50 ccm 10 %ige Lösung eingedickter Ochsengalle im Verlauf von 3 Tagen in den Magen gebracht wurden. Auch bei ihnen erfolgte der Tod am 4. Tage nach der Application.

In allen Fällen ergab bei ihnen die Section eine starke Entzündung des Magens. Der ganze Darmtractus war immer etwas gallig tingirt, die Schleimhaut ging mit dem wenigen vorhandenen Koth beim Abspülen ab. Bei einem Falle war eine stark ausgeprägte Gangrän der Magenwandungen zu constatiren.

Diese Versuche berechtigen uns zu dem Schlusse, dass grosse Mengen von Galle im Magen sehr schädlich wirken und selbst den Tod verursachen können. Kleinere Mengen wurden gut vertragen oder hatten höchstens eine zeitweise Verminderung des Appetits und etwas Diarrhoe zur Folge.

VIII. Wirkung der gallensauren Salze bei subcutaner Injection.

Leyden führte eine ganze Reihe derartiger Injectionen an Fröschen aus und fand, dass die Frösche zuerst ihre Sensibilität verlieren, darauf erlöschen die Reflexe; das Herz fand er auch noch nach dem Tode schwach pulsiren mit stark ausgeprägten Diastolen. Schon bei dem Capitel über die Wirkung der gallensauren Salze auf das Nervensystem hatten wir Gelegenheit, Leyden's Angaben zu be-

stätigen. Dies gilt auch für dieses Capitel hier. Es handelt sich hier für mich namentlich um die Auffindung der kleinsten tödtlichen Dose jeder der geprüften Substanzen. Zu diesen Versuchen wurden zunächst Frösche von ca. 40—50 g Körpergewicht benutzt.

Am kleinsten ist die letale Dosis bei dem chenocholsauren Natron. 0,05 g ruft beständig bei Fröschen den Tod herbei, dagegen ertragen die Thiere diese Dosis von den anderen Substanzen mehr oder weniger gut. Darauf folgen taurocholsaures und choloidinsaures Natron, für welche 0,06—0,07 g die tödtliche Dosis ist; dann cholsaures Natron, welches in der Menge von 0,08 g tödtlich wirkt. Am wenigsten giftig sind aber hyocholsaures und glycocholsaures Natron: diese tödten einen Frosch erst in einer Dose von 0,10 g.

Versuch XXIV.

5 Uhr 25 Min. wird einem Frosch 0,05 g chenocholsaures Natron injicirt. 5 Uhr 35 Min.: Lähmung der hinteren Extremitäten; der Frosch zieht sie nicht zurück, selbst nicht auf Reize. 6 Uhr: Nirgends Reaction auf mechanische Reizungen (Kneifen, Stechen); nur das Auge schliesst der Frosch auf directe Berührung. 6 Uhr 25 Min.: Der Frosch liegt ausgestreckt auf dem Rücken; kein einziges Lebenssymptom vorhanden; die Augen reagiren nicht mehr auf mechanische Reize, die Extremitäten sind schlaff ausgestreckt. Das freigelegte Herz pulsirt aber noch.

6 Uhr 30 Min.: Section. Starke Injection der Därme. Die Muskeln der Extremitäten unter das Mikroskop gebracht weisen meist geronnene und nur ab und zu normale Fasern auf. Das Herz schlägt noch ganz schwach und sehr langsam; sein Zustand ist ein halb diastolischer. Mikroskopisch weist es beträchtliche Mengen von Fasern auf, die wie gekocht aussehen.

Versuch XXV.

9 Uhr: 0,05 g cholsaures Natron wird einem Frosch injicirt. 9 Uhr 15 Min.: Schwerfällige Abwehrbewegungen auf Reize; der Frosch kriecht träge umher. Sprungbewegungen kann er nicht ausführen. 10 Uhr 30 Min.: Derselbe Zustand, nur etwas weniger stark ausgesprochen. 12 Uhr: Thier hat sich vollständig erholt.

Versuch XXVI.

10 Uhr: Einem Frosch wird 0,1 g glycocholsaures Natron injicirt. 10 Uhr 30 Min.: Lähmung der hinteren Extremitäten. 1 Uhr: Thier liegt wie todt; Herz macht noch schwache rhythmische Contractionen. 2 Uhr: todt. Die meisten Muskeln bei der sofort erfolgenden Untersuchung durch Inductionsströme kaum erregbar, auf Reizung des Rückenmarks erfolgen nur ganz schwache Zuckungen; wird das Gehirn gereizt, so erfolgen keine. Herz mechanisch und electrisch erregbar.

Ich machte auch einige subcutane Injectionen an Säugethieren, und zwar an Ratten und Kaninchen. Von der grossen Anzahl solcher Versuche lasse ich einige folgen.

Versuch XXVII.

Ratte von 177 g Körpergewicht erhält um 12 Uhr 0,08 g taurocholsaures Natron injicirt. Schon nach einigen Minuten grosse Mattigkeit, stark verminderte Athemfrequenz. Die Ratte liegt ruhig, ab und zu erhebt sie sich, legt sich aber bald wieder hin und verharrt in diesem Zustande ungefähr 1 Stunde. 9 Uhr Abends todt.

Section. Hyperämie der Leber. Herz (die rechte und die linke Kammer) voll von rothschwarzen Blutgerinnseln. Der Darm in den verschiedensten Abschnitten stark entzündet, zum Theil mit blutigem Inhalt gefüllt.

Versuch XXVIII.

Ratte von 168 g Körpergewicht erhält um 11 Uhr 30 Min. 0,08 g glycocholsaures Natron subcutan injicirt am Rücken. 2 Uhr: Mattigkeit; schweres Athmen. 5 Uhr: Somnolenz; Parese der hinteren Extremitäten. Am anderen Morgen todt.

Section. Hyperämie der Därme; blutiger Inhalt in denselben. Das Herz und zwar der linke wie der rechte Ventrikel voll von geronnenem Blute.

Versuch XXIX.

Männliches Kaninchen von 1900 g Körpergewicht erhält um 11 Uhr 30 Min. 0,84 g taurocholsaures Natron subcutan injicirt. Abends besteht Mattigkeit, geringer Appetit, verlangsamte Athmung. Dieser Zustand hielt 3 Tage an, worauf sich ein comaähnlicher Zustand entwickelte. Am 4. Tage 9 Uhr Abends erfolgte der Tod. Leiche am anderen Morgen untersucht.

Section. Darm stark hyperämisch, an einigen Stellen hämorrhagisch; der Inhalt grösstentheils blutig. Das Mesenterium hyperämisch, besonders am Omentum majus. Leber rothschwarz; auf der Schnittfläche quillt lackfarbiges Blut hervor. In den Nieren Mark- und Rindenschicht gleichfarbig dunkelroth. Das Herz, rechter wie linker Ventrikel, war vollständig gefüllt mit coagulirtem schwarzen Blute.

Derartige Versuche habe ich recht viele mit den verschiedenen gallensauren Salzen angestellt und resumire daraus Folgendes. Mattigkeit, sowie bei grösseren Dosen ein dem Coma ähnlicher Zustand, trat fast bei allen Versuchsthieren auf. Verminderte Athemfrequenz, Appetitlosigkeit, Durchfall ergänzen das Intoxicationsbild. Niemals habe ich dagegen bei subcutanen Injectionen irgend

welche Convulsionen oder krampfähnliche Zustände zu beobachten Gelegenheit gehabt. Die Mattigkeit ist wahrscheinlich durch die Lähmung der quergestreiften Musculatur bedingt, die mehrmals in den verschiedensten Muskelgruppen nachweisbar war. Der oft auftretende comaähnliche Zustand und die Somnolenz sind der Lähmung des Centralnervensystems zuzuschreiben. Beständig fanden sich auch folgende Ergebnisse bei der Section: Das Herz voll von geronnenem Blute und zwar in den meisten Fällen wie die linke, so auch die rechte Kammer, was für eine Herzparalyse spricht. Starke Injection der Därme, selbst blutiger Inhalt derselben und blutige Imbibition fehlten ebenfalls selten, und zwar selbst dann nicht, wenn die Autopsie wenige Minuten nach dem Tode vorgenommen wurde. Diese Darmerscheinungen finden wahrscheinlich in Folgendem ihre Erklärung. Durch die allmählige Herzparalyse erfolgt Hyperämie der Därme, und da die gallensauren Salze die Blutkörperchen aufzulösen vermögen und die Gefässwandungen durchlässiger machen, so tritt in den Darm entweder gelöstes Hämoglobin oder auch Blutserum mit einzelnen noch unverletzten Blutkörperchen in beträchtlicher Menge ein. Es ist nämlich durch Prof. Kobert und seine Schüler gezeigt worden, dass alle Stoffe, welche die Blutkörperchen lösen, den Darm entzünden, wie z. B. Sapotoxin, Quillajasäure, Senegin und Solvin, und es schliesst sich daher auch in dieser Beziehung die Wirkung der Gallensäuren der der Saponinsubstanzen eng an.

Ich machte einige subcutane Injectionen auch mit Cholesterin. Bei der Untersuchung der Wirkung des Cholesterins stösst man auf Schwierigkeiten, da es für diese Substanz kein indifferentes Lösungsmittel giebt. Nun schien jetzt ein solches gefunden zu sein, nämlich das Solvin, da von seiner Giftigkeit bis vor Kurzem nichts bekannt war. Unterdessen wurde im hiesigen pharmakologischen Institut von Prof. Kobert[1]) seine Giftigkeit nachgewiesen, und meine Versuche haben dadurch an Werth verloren, aber bloss in einem gewissen Grade, andererseits haben sie nämlich gerade dadurch an Werth gewonnen, dass die Thiere trotz der durch das Solvin gesetzten Complication am Leben blieben. Ich glaube, dass die Anführung eines Versuchs genügt.

Versuch XXX.

Einem Hunde von 7 kg wurde 0,5 g Cholesterin, in 2 ccm Ricinus-Solvin von Müller-Jacobs gelöst und darauf mit 2 ccm Wasser vermischt, vorsichtig subcutan, aber auf ein Mal injicirt. Es trat an der Injectionsstelle eine abscessartige Anschwellung auf, die aber, ohne geöffnet zu sein, nach 3 Tagen verging. In den ersten Tagen war der Hund etwas matt. Darauf erholte er sich vollständig und zeigte bei wochenlanger Beobachtung nicht die geringste Störung mehr.

Während Koloman Müller bei einem kräftigen Hunde nach zweimaliger Injection von 0,045 g Cholesterin schwere Störungen, ja

[1]) Ueber den therapeutischen Werth des Solvins. Therapeutische Monatshefte 1887. December.



selbst den Tod verzeichnen konnte, habe ich bei einem kleineren Hunde nach einer mehr als 10 Mal grösseren Dose keine Störungen eintreten sehen. Der Grund dieser Differenz liegt in Folgendem. K. Müller injicirte erstens nicht gelöstes, sondern gepulvertes Cholesterin; zweitens, er injicirte dieses direct ins Blut; drittens war sein Verdünnungsmittel das giftige Glycerin. Die Frage über die „Cholesterämie“ ist zwar durch meine Versuche keineswegs endgültig gelöst, aber Müller's Behauptung, dass das Cholesterin eine eminent giftige Substanz sei, selbst viel giftiger, als die Gallensäuren, haben durch meine Versuche an Beweiskraft verloren.

IX. Wirkung der gallensauren Salze bei intravenöser Application.

Die Versuche mit Veneninjection, die von verschiedenen Forschern gemacht worden sind, sind sehr zahlreich. Sie wurden bereits von mir im historischen Theil erwähnt. Hier möchte ich bloss das allgemeine Intoxicationsbild, welches wir bei den Autoren finden, anführen, um darauf dasselbe mit meinen Ergebnissen zu vergleichen.

Nach v. Dusch folgen auf die Injectionen stets leichtere oder stärkere Krämpfe, Erbrechen, verlangsamtes Athmen. Bei den Versuchen mit grossen Dosen erfolgt der Tod stets unter tetanischen Krämpfen und asphyktischen Erscheinungen. Frerichs, der zwar meist überhaupt keine Störungen nach Galleninjection fand, sah doch zuweilen den Tod unter Krämpfen eintreten. Er schreibt es aber nicht der Wirkung der Gallensäuren zu, sondern leitet es von zufälliger gleichzeitiger Einspritzung von Luft her. Kühne sah bei seinen Versuchen bloss Erbrechen, Mattigkeit und Appetitlosigkeit eintreten. Die Thiere erholten sich aber bald. Erfolgte aber bei seinen Versuchsthieren der Tod, so geschah es immer in Begleitung von heftigen tetanischen Krämpfen. Nach Röhrig gleicht der Tod aller seiner Versuchsthiere eher einem „sanften Einschlafen“, so dass, hätte man nicht aus dem Verschwimmen und der Undeutlichkeit der Herzschläge, sowie aus den plötzlich enorm beschleunigten Respirationszügen den nahen Tod geahnt, die schwachen Zeichen des erlöschenden Lebens leicht hätten entgehen können. Die Todesursache schreibt er einer allmähligen Herzparalyse zu. Nach Leyden äussern sich die Vergiftungserscheinungen in einer verlangsamten Pulsfrequenz, begleitet von einem leichten Sinken der Körpertemperatur, in Mattigkeit, schlafähnlichem, comatösen Zustande, welcher entweder bald vorübergehen kann oder, bei grossen Dosen, mit dem Tode endet. Manchmal treten vor diesen Lähmungserscheinungen auch heftige Reizerscheinungen, die sich in allgemeinen Convulsionen äussern, auf. Fast dasselbe Intoxicationsbild finden wir bei Feltz und Ritter. Diese französischen Forscher fügen nur noch hinzu, dass Speichelfluss und starker Durchfall bei den intravenösen Injectionen ebenfalls nie fehlen. Von den anderen auftretenden Veränderungen ist zu erwähnen, dass Kühne, Leyden, Feltz und Ritter im Harn Gallenfarbstoff,

Gallensäuren, Hämoglobin, selbst Eiweiss nachweisen konnten. Frerichs dagegen behauptet, abgesehen von dem Gehalt an Hämoglobin und Gallenfarbstoff sei der Harn vollständig normal. Leyden will auch eine starke Degeneration der Leberzellen und der Nierenepithelien, wenn auch nicht immer, nach solchen Injectionen beobachtet haben. Was die Maximaldosis anbetrifft, so finden wir bei Leyden die Angabe, dass selbst bei einem kräftigen Hunde etwa 2 g glycocholsaures Natron hinreichen, um ihn in 1—2 Stunden zu tödten. Genauere Angaben finden wir bei Feltz und Ritter. Nach ihnen wirken bei Hunden 0,46 g taurocholsauren Natrons und 0,64 g glycocholsauren Natrons pro Kilogramm Körpergewicht von der Vene aus unbedingt tödtlich.

Im Allgemeinen gleichen die Erscheinungen, die wir bei mehreren Thieren nach intravenösen Injectionen beobachteten, denen, die Leyden, Feltz und Ritter angeben. Pulsverlangsamung, oft von einer Herabsetzung der Körpertemperatur begleitet, verlangsamtes, erschwertes Athmen, Mattigkeit, Niedergeschlagenheit, schlafähnlicher Zustand, Erbrechen, das waren Erscheinungen, die mehr oder weniger bei allen unseren Versuchen exquisit ausgesprochen waren, gleichgültig ob das Thier sich bald darauf erholte oder zu Grunde ging. Speichelfluss und Durchfall waren niemals zu bemerken. Auf Grund unserer Beobachtungen müssen wir Röhrig beipflichten, dem der Tod mehr einem „sanften Einschlafen" ähnlich erschien; Convulsionen und Krämpfe haben wir niemals bei unseren Versuchsthieren constatiren können. Im Harn war oft, aber lange nicht immer, Gallenfarbstoff nachweisbar; Eiweiss trat nur dann hinzu, wenn der Harn blutig war. In solchen Fällen konnten selbst Harncylinder nachgewiesen werden, eine Erscheinung, die nach Nothnagel für schwere Fälle von Icterus ebenso charakteristisch ist, wie die Pulsverlangsamung. Eine eingehende pathologisch-anatomische Untersuchung der Organe mit Serienschnitten [1]) habe ich nicht ausgeführt; aber auf Grund der einzelnen gemachten Schnitte des Herzens, der Leber und Niere, im frischen und gehärteten Zustande, möchte ich doch hervorheben, dass die Leberzellen wenig verändert werden, dagegen erleiden erhebliche Veränderungen die Muskelzellen des Herzens, sowie die Epithelien der Harncanälchen. Die Herzveränderungen waren den bei Fröschen von mir beobachteten analog, nur lange nicht so stark ausgesprochen. Abgesehen von der Imprägnation mit Gallenfarbstoff, waren die Nierenepithelien stellenweise geschrumpft, mit undeutlichem Kern, stellenweise dagegen stark gequollen, im Stadium der Coagulationsnecrose; an einzelnen Strecken fehlte jegliches Epithel überhaupt.

Was die tödtliche Dosis anbetrifft, so kann ich im Allgemeinen Feltz und Ritter beistimmen, dass das taurocholsaure Natron giftiger sei, als das glycocholsaure; aber die Menge, die Feltz und Ritter angeben, ist meinen Versuchen zu Folge zu gering, wenigstens für Hunde. Auf Ratten wirken diese Substanzen,

---

[1]) Wie ungemein förderlich derartige pharmakologische Untersuchungen mit Serienschnitten sind, zeigt die eben erschienene Abhandlung meines Commilitonen Natanson über das Pyrogallol. (Inaug.-Dissert. Dorpat 1888.)



in der oben erwähnten Dosis pro Kilogramm gerechnet, immer tödtlich, selbst bei subcutaner Injection. Dagegen reichen für Kaninchen bei intravenöser Application (V. jugularis) geringere Mengen (0,35 g für taurocholsaures Natron und 0,5 für glycocholsaures Natron pro Kilogramm Körpergewicht) aus, um bei Injection auf ein Mal den Tod noch auf dem Injectionstische hervorzurufen. Hunde aber ertragen selbst 0,5 g taurocholsaures Natron pro Kilogramm. Bloss nach Injectionen von 0,6—0,7 g war der tödtliche Ausgang sicher; für glycocholsaures Natron bedurfte es 0,8—1,0 g pro Kilogramm, um Hunde sicher zu tödten.

Wir ersehen hieraus, dass Dusch Recht hatte, wenn er angiebt, dass Kaninchen gegen Galle empfindlicher sind als Hunde, und Röhrig irrt entschieden, wenn er annimmt, dass alle Thiere (Kaninchen, Hunde) sich gegen die Wirkung der Galle gleich verhalten, und es hänge bloss von dem verschiedenen Körpergewichte ab.

Die Ergebnisse der Sectionen sind dieselben wie bei den subcutanen Injectionen. Starke Hyperämie der Därme, oft von subserösen und submucösen Entzündungen begleitet, selbst blutiger Inhalt fehlte selten. In manchen Fällen waren, gleich nach dem Tode, beide Herzkammern voll mit geronnenem Blute. — Es sind in der Litteratur so viel Protokolle derartiger Versuche vorhanden, dass ich mich darauf beschränke, bloss drei anzuführen, da im Grossen und Ganzen diese Protokolle unter einander gleich sind.

Versuch XXXI.

6./VI., 12 Uhr: Hund von 5,4 kg Körpergewicht erhält in die Vena saphena 2,7 g taurocholsaures Natron, in 12 ccm Wasser gelöst, injicirt (0,5 pro Kilogramm). Die Injection dauert 15 Minuten. Während der Operation unangenehme Geschmacksempfindung (der Hund leckt beständig mit der Zunge); sonst nichts Auffallendes. Nach dem Losbinden ist das früher muntere Thier traurig, matt, erbricht alles, was es vorher gefressen hat. Der Hund legt sich alsdann hin und liegt bewegungslos auf der Seite; auf das Anrufen antwortet er nicht. Um 3 Uhr liegt es noch immer sehr matt, schläfrig. Der Puls, der vor der Operation 27 in 15 Secunden betrug, fällt nach der Operation auf 20. Temperatur, früher 38,9°, ist nachher 38,1°. Um 5 Uhr war der Puls 18 in 15 Secunden. Angebotenes Essen nimmt das Thier nicht an. 7./VI. Hund noch immer matt, frisst aber ganz gut. Puls 25 in 15 Secunden, Temperatur 38,7°. An demselben Tage 200 ccm Harn gesammelt. Reaction desselben alkalisch, Farbe blutig (die Untersuchung mit dem Spectroskop ergiebt Oxyhämoglobin), er enthält Eiweiss. Im Sedimente, welches aus zerbröckelten Epithelien, Pigmentkörnern und Krystallen von phosphorsaurem Ammoniak-Magnesia besteht, sind einzelne glänzende, etwas gewundene Harncylinder von grünlicher Farbe wahrnehmbar. Gallenfarbstoffreaction zweifelhaft, dagegen gab das etwas concentrirte alkoholische Extrakt des eingedampften Harns deutliche Gallensäurereaction. 8./VI. Der Hund munterer, der Harn (400 ccm) von derselben Beschaffenheit

wie gestern, bloss nicht so blutig. 9./VI. Der Hund ziemlich normal. Der Harn ist von saurer Reaction und von hellgelber Farbe. Puls 27 in 15 Secunden; Temp. 38,8°. — Später völlige Erholung.

Versuch XXXII.

21./VI., 1 Uhr. Eine Hündin von 5,5 kg Körpergewicht erhält 3,5 g taurocholsaures Natron in die Vena saphena injicirt. Ausser schlechter Geschmacksempfindung während der Operation, die 20 Min. dauerte, nichts Abnormes. Nach dem Losbinden war das sonst muntere Thier sehr niedergeschlagen, matt. Der Puls sinkt rasch von 28 in der 1/4 Minute auf 18; es wird stark blutiger Harn entleert.

22./VI., 10 Uhr Morgens todt.

Section. Niere dunkel, Corticalschicht stark hyperämisch, die Markschicht weist dunkelrothe Radiärstreifung auf. Beide Ventrikel des Herzens strotzend mit Blutgerinnseln gefüllt. Die Lunge emphysematisch, Leber normal. Der Darm stark hyperämisch, im subserösen und submucösen Gewebe lange Strecken stark geröthet. Darminhalt blutig. Einige durch die Niere gemachte Schnitte zeigen, dass das Epithel der Harncanälchen körnig tingirt, stellenweise geschrumpft, stellenweise gequollen ist und streckenweise ganz fehlt.

Versuch XXXIII.

3./X., 10 Uhr. Ein Hund von 4,2 kg Körpergewicht erhält 3,2 g taurocholsaures Natron in die Fussvene injicirt. Die Operation dauerte 20 Min. Die früher deutlich fühlbaren Herzschläge wurden allmählig schwächer, bis sie endlich, nach 30 Min., ganz aufhörten. Thier ist todt. Der Tod trat ganz ohne Krämpfe ein.

Section. Beide Herzkammern voll mit geronnenem Blute. Därme und Nieren stark hyperämisch, der Darm voll von flüssigem Blute.

X. Rückblick.

Wir wollen hier in wenigen Worten zusammenfassen, was wir über die Giftigkeit der Galle, resp. ihrer Bestandtheile eruirt haben. Die Galle löst die Blutkörperchen, die rothen wie die weissen; auch die anderen thierischen Zellen, wie Flimmer- und Leberzellen unterliegen dieser Wirkung, wenn auch die letzteren sich als resistenter erweisen. Der Muskel, in Galle gebracht, wird bedeutend alterirt: er verliert seine Irritabilität und nach längerer oder kürzerer Zeit gerinnt er vollständig. Dieses beweist, dass die Galle direct den Muskel afficirt, also nicht erst durch Vermittelung des Blutes. Das Herz als quergestreifter Muskel unterliegt derselben Wirkung.

Auf das Centralnervensystem übt die Galle, ebenfalls primär, eine lähmende Wirkung. Auch die Leitungsfähigkeit der Nerven, welche sich ebenso wie der Muskel histiologisch - chemisch verändern, schwindet; die Markscheide gerinnt, zerfällt in Myelintropfen, der Axencylinder löst sich auf, wird erheblich alterirt, die peripheren

Nervenendigungen werden ebenfalls afficirt. Die Untersuchungen der verschiedenen Bestandtheile der Galle auf diese Wirkung ergaben, dass die Ochsengalle ihre Giftigkeit dem Gehalte an taurocholsaurem und glycocholsaurem Natron verdankt. Die nächsten Derivate derselben, Choloidinsäure und Cholsäure sind ebenfalls giftig. Auch chenocholsaures Natron und hyocholsaures Natron besitzen toxische Eigenschaften.

Der Vergleich dieser Substanzen zwischen einander ergiebt, dass am stärksten giftig das chenocholsaure Natron wirkt. Ihm folgen taurocholsaures, choloidinsaures, cholsaures, hyocholsaures und als das schwächste glycocholsaures Natron.

Am deutlichsten äussert sich dieser Unterschied bei der Wirkung auf das Blut. Nehmen wir die Wirkung des glycocholsauren Natrons für 1, so ist die Wirkung des chenocholsauren Natrons 14, des taurocholsauren 12, des choloidinsauren 10, des cholsauren und hyocholsauren 4 Mal so gross, als die Wirkung des glycocholsauren. Bei der Wirkung auf den Muskel und Nerv ist dieser Unterschied lange nicht so gross. Die letalen Dosen dieser Substanzen verhalten sich zu einander nicht in dem quantitativen Verhältniss wie ihre Wirkung auf das Blut, sondern wie ihre Wirkung auf den Muskel und das Nervensystem. Die letale Dosis für Frösche z. B. ist für chenocholsaures Natron 0,05 g, für glycocholsaures Natron 0,1, also nur 2 : 1. Hieraus ersehen wir, dass die toxische Wirkung der gallensauren Salze nicht bloss in ihrem Vermögen, Blutkörperchen aufzulösen, liegt, sondern vielmehr in ihrer Wirkung auf die Musculatur (Herz) und das Nervensystem. Diese Substanzen sind überhaupt Gifte für jedes protoplasmatische Gebilde, d. h. sie sind Protoplasmagifte, wie Quillajasäure, Senegin, Sapotoxin, Solvin. Sie besitzen so viel Aehnlichkeit in ihrem toxischen Verhalten mit diesen Substanzen, dass ich mich veranlasst fühlte, auch nach einer Aehnlichkeit in chemischer Beziehung zu suchen, und wirklich geben Sapotoxin, Quillajasäure und Ricinus-Solvin prachtvoll die Pettenkofer'sche Reaction. Quillajasäure fällt ferner, wie Pachorukow nachgewiesen hat, Eiweiss, was auch die gallensauren Salze in saurer Lösung thun. Sapotoxin giebt zwar keine deutliche Fällung, aber eine starke Opalascenz in saurer Lösung mit Eiweiss. Solvin aber giebt in saurer Lösung einen voluminösen Eiweissniederschlag, welcher durch nichts sich von dem Niederschlage durch Taurocholsäure unterscheidet. Ich will daraufhin keineswegs eine chemische Verwandtschaft dieser Körper behaupten, aber interessant ist die Aehnlichkeit unbedingt.

Vergleichen wir die Giftigkeit der Taurocholsäure und der Glycocholsäure mit derjenigen ihres nächsten Derivates, der Cholsäure, so ersehen wir, dass die Paarung mit Taurin, resp. mit Glycocoll, die Giftigkeit der Cholsäure in quantitativer Beziehung bedeutend modificirt; durch das erstere wird die giftige Wirkung verstärkt, durch das letztere abgeschwächt. Auch in physiologischer Beziehung, so weit ich auf Grund meiner angestellten Versuche, die besonders publicirt werden sollen, mittheilen kann, wird die Wirksamkeit der Cholsäure durch die Paarung, wie mit Taurin, so auch mit Glycocoll modificirt; Cholsäure für sich fällt kein Eiweiss, dagegen thun es Taurocholsäure und Glycocholsäure.

Die schweren Störungen, die oft bei Menschen mit Icterus auftreten, haben höchst wahrscheinlich in der Anhäufung der Gallensäure im Blute ihren Grund; ihre Wirkung allein genügt schon, die sogen. cholämischen Intoxicationen zu erklären. Die Erscheinungen, die bei Thieren nach Injectionen von grossen Dosen auftreten, sind sehr denjenigen ähnlich, die bei dem sogen. Icterus gravis beschrieben worden sind. Dagegen haben wir bis jetzt keinen Beweis für die Giftigkeit des Cholesterins. Die wenigen Versuche, die ich darüber machte, sprechen eher für die Ungiftigkeit dieses Gallenbestandtheiles.

Auch neuere Untersuchungen von E. Salkowski[1]) sprechen für die Unschädlichkeit dieses Stoffes; so soll z. B. der Nutzen des Leberthrans auf demselben beruhen.

Ob es richtig ist, die gallensauren Salze so wenig therapeutisch zu verwerthen, als es jetzt üblich ist, erscheint Prof. Kobert sehr fraglich, und ich stimme ihm bei. In der Form von keratinirten Pillen und Klystieren dürften dieselben wohl verwendbar sein; jedenfalls wäre es wünschenswerth, darüber nochmals in grossen Krankenhäusern sorgfältige Untersuchungen anzustellen, ehe man diese zwei Jahrtausende alten Arzneimittel für immer verwirft.

---

[1]) Zeitschrift für analytische Chemie, Bd. 24, 1887, p. 567; Therapeut. Monatshefte, Bd. 2, 1888, p. 232.

ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

DORPAT.

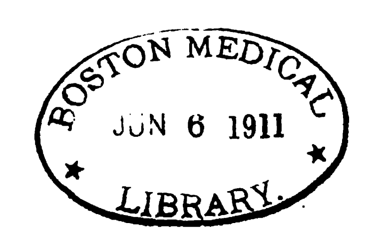
HERAUSGEGEBEN

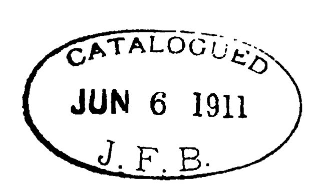
VON

PROF. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

III.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1889.





Druck von Gebrüder Kröner in Stuttgart.

DEM EHEMALIGEN DORPATER PHARMAKOLOGEN

HERRN PROFESSOR

Dr. RUDOLF BOEHM

DIRECTOR DES PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES ZU LEIPZIG

IN GRÖSSTER HOCHACHTUNG GEWIDMET

VOM

VERFASSER.

Inhaltsverzeichniss.

I. E. Kiwull, Ueber die Wirkung einiger Solvinpräparate.

A. Chemischer Theil.

B. Pharmakologischer Theil.

II. H. Stillmark, Ueber Ricin. Mit Zusätzen des Herausgebers.

A. Historisches.



I.

Ueber die Wirkung einiger Solvinpräparate.

Von

Ernst Kiwull aus Riga.

A. Chemischer Theil.

I. Historisches.

Die unter dem Collectivnamen Solvin oder Polysolve[1]) neuerdings von Amerika aus für die medicinische Praxis empfohlenen Präparate sind im Wesentlichen Producte der Einwirkung concentrirter Schwefelsäure auf die verschiedensten Triglyceride der Fettsäuren, resp. auf die betreffenden freien Fettsäuren selbst. Es ist darnach leicht einzusehen, dass das Solvin kein einheitlicher Körper ist, sondern dass aus jedem Oele, Fette oder jeder Fettsäure sich ein besonderes Solvin darstellen lässt.

Diese Solvinpräparate sind nun keineswegs erst neuerdings entdeckte Verbindungen, sondern sie haben in der technischen Chemie, speciell in der Türkischrothfärberei, schon seit mehr als fünfzig Jahren eine Rolle gespielt. Schon der hochverdiente F. F. Runge[2]) empfahl nämlich in seiner Farbenchemie vom Jahre 1834 die Behandlung der Oele mit Schwefelsäure für die Zwecke der Türkischrothfärberei. Wenn er auch wesentlich nur vom technologischen Standpunkt aus die Solvinfrage berührte und die chemische Seite kaum berücksichtigte, so gebührt ihm doch das Verdienst, als Erster ein Solvinpräparat dargestellt und praktisch verwerthet zu haben.

Nach Runge war es Fremy[3]), welcher die Einwirkung der Schwefelsäure auf Mandelöl und reine Oelsäure untersuchte. Er

---

[1]) Der Name *Solvin* ist abgeleitet von *solvo* = *lösen*, weil diese Substanzen, wie wir sehen werden, in der That ein hohes Lösungsvermögen für Salze etc. besitzen. Das halb griechische, halb lateinische Wort *Polysolve* muss der Herausgeber unbedingt verwerfen.

[2]) F. F. Runge, Farbenchemie, Theil **1**, 1834.

[3]) Annal. der Chemie u. Pharmacie, Bd. **20**, p. 50. Citirt nach Liebig,

nennt den dabei sich bildenden Körper Oleïnschwefelsäure. Bei der Einwirkung von Schwefelsäurehydrat auf Baumöl oder Mandelöl in der Kälte zeigt sich bei Vermeidung aller Temperaturerhöhung keine schweflige Säure, und es entstehen nach Fremy dabei zwei, resp. drei gepaarte Säuren, Glycerinschwefelsäure und Oleïnschwefelsäure, letztere neben Margarinschwefelsäure. Die Oleïnschwefelsäure ist nicht krystallisirbar. Die Verbindungen derselben mit Alkalien sind in Wasser löslich und diese Salzlösungen werden durch Erd- und Metallsalze gefällt. Eine Trennung von Margarin- und Oleïnschwefelsäure gelang nur sehr schwer.

Mehrere Jahrzehnte hindurch blieb dann die Oleïnschwefelsäure vollständig unbeachtet, bis im Jahre 1877 der Schweizer Chemiker A. Müller-Jacobs[1]), welcher später nach Amerika auswanderte, sich dieselbe als Beize für die Zwecke der Türkischrothfärberei patentiren liess. Er gibt der Beize[2]) den Namen Türkischrothöl, welcher Name jetzt sehr allgemein wird und die Bezeichnung Oleïnschwefelsäure in der Technik ganz verdrängt hat. Der Name Solvin gilt nur für die Pharmacie. — A. Müller-Jacobs gibt eine sehr ausführliche und gründliche chemische Untersuchung über alle bei der Bildung von Türkischrothölen aller Arten verlaufenden Processe, weshalb ich mich über seine Arbeiten ausführlicher verbreiten werde.

II. Darstellung des Türkischrothöls.

Bei der Herstellung von Türkischrothöl und analogen Verbindungen lässt man auf irgend ein Oel von der Constitution der dreisäurigen Ester des Glycerins, z. B. auf Mandelöl, Olivenöl, Ricinusöl, Rüböl etc., nachdem dieselben gut gekühlt worden sind, concentrirte Schwefelsäure einwirken. In gleicher Weise kann man an Stelle der Fette die betreffenden reinen Fettsäuren setzen und daraus das Türkischrothöl entstehen lassen. Man hat genau darauf zu achten, dass die Massen sich nicht über 50° erwärmen und keine Entwicklung von schwefliger Säure, Bräunung und Zersetzung stattfindet, wobei tiefere Oxydationen erfolgen, die hier nicht erwünscht sind. Nach einigem Stehen wird die Reaction durch rasches Hinzufügen etwa des doppelten Volums möglichst kalten Wassers unterbrochen. Durch wässerige Salzlösungen wird endlich die überschüssige H_2SO_4 zum Theil in Na_2SO_4 umgewandelt, jedenfalls aber verdünnt und unschädlich gemacht.

Die bei diesem Process sich bildenden Körper sind je nach der Menge, Concentration, Einwirkungsdauer der angewandten Schwefel-

---

Poggendorff und Wöhler, Handwörterbuch der reinen und angewandten Chemie, Bd. 5, p. 672.

[1]) Dingler's Polytechnisches Journal, Bd. 229, p. 344; Bd. 251, p. 499 und 547; endlich Bd. 254, p. 302. Ferner Zeitschrift für Naturwissenschaften, begründet von Giebel, Bd. 58, 1885 (der 4. Folge 4. Band), p. 249.

[2]) Wie diese Beize bei dem Processe des Färbens wirkt, darüber scheint unter den betreffenden Specialisten eine genügende Klarheit noch nicht allgemein zu herrschen. Wer sich dafür interessirt, der sei auf P. Lukianoff's „Versuchsbeiträge zur Theorie der Türkischrothfärberei" (Dingler's Polytechn. Journ. 1886, Bd. 262, p. 36) verwiesen.

säure, sowie nach der Endtemperatur der Massen sehr verschieden, sowohl was ihre chemische Zusammensetzung, als was ihre Eigenschaften angeht. Doch haben alle diese Producte das Gemeinsame, dass sie sich, wie sie auch entstanden sein mögen, nach Hinzufügen von Wasser in einen wasserlöslichen und in einen wasserunlöslichen Antheil trennen. Man verfährt zweckmässiger Weise so, dass man die Massen zuerst in ihrem gleichen Volum Aether löst, dann etwa die 10fache Menge Wassers hinzufügt und stark schüttelt, worauf dann die beiden Schichten entstehen, welche sich nun leicht trennen lassen.

Ueber die bei diesen Reactionen verlaufenden chemischen Processe haben Müller-Jacobs, Liechti und Suida, Ssabanejew und neuerdings Benedikt und Ulzer Untersuchungen veröffentlicht.

III. Eigenschaften des Türkischrothöls.

Der in Wasser unlösliche Theil der bei dem eben besprochenen Processe entstehenden Reactionsmassen besteht bei Benutzung von Oleïn der Hauptmasse nach aus Oxystearinsäure und deren Anhydrid, d. h. aus Oelsäure, und unter Umständen auch aus unverändertem Trioleïn. Die Umwandlung der Oelsäure in Oxystearinsäure erfolgt nach Benedikt und Ulzer[1]) durch Wasseraufnahme nach der Formel:

$$C_{18}H_{34}O_2 + H_2O = C_{18}H_{35}.OH.O_2.$$

Die in Wasser lösliche Verbindung ist unser Türkischrothöl. Es reagirt nach Müller-Jacobs stark sauer, ist leicht löslich in säurehaltigem Wasser, mischt sich überhaupt mit Wasser und Alkohol in jedem Verhältnisse. Der Körper hat in concentrirtem Zustande ein spec. Gewicht von 1,025 (bei 17,5°). Seine Lösungen schäumen beim Schütteln und schmecken bitter, zusammenziehend und kratzend. Mit geringen Mengen von Mineralsäuren zusammengebracht, entstehen leicht verschwindende Trübungen, nach Zusatz grösserer Mengen scheidet sich der Körper aus denselben unverändert aus. Durch anhaltendes Kochen mit Wasser, Säuren und Alkalien zersetzt er sich, ebenso bei längerem Stehen, sowohl in wässeriger Lösung als auch in concentrirtem Zustande, unter gleichzeitigem Austritt von H_2SO_4.

Die Alkalisalze des Türkischrothöls heissen Solvine. Sie sind vollkommen beständige Verbindungen und bilden mehr oder weniger dicke, syrupähnliche, hellgelbe bis braune Flüssigkeiten, welche das Aussehen eines etwas dunklen Ricinusöls haben. Sie sind in Wasser und Alkohol klar löslich und lassen sich unzersetzt auf 100°—110° erhitzen. Bei Erhitzung über 110° tritt Zersetzung und zugleich Unlöslichkeit ein. Bei 0° gerinnen die Alkalisalze zu einer hellgelben Masse, welche die Consistenz von Vaseline besitzt. Eine Ausnahme hinsichtlich der Zersetzung macht das Ammoniumsalz, welches sich schon bei weit niedrigerer Temperatur als 100° unter Abgabe von freiem NH_3 zersetzt.

Aus den Salzen der Alkalien stellt man die Salze der Metalle und Erden dar, indem sie mit den Acetaten derselben ver-

[1]) Wiener Monatshefte für Chemie 1887, p. 208.

setzt werden. Sie bilden meist dickliche Oele und lackartige Niederschläge.

Ein weiteres sehr wichtiges Characteristicum des Türkischrothöls und seiner in Wasser löslichen Salze ist nach Müller-Jacobs ein bedeutendes Lösungs- und Emulsionsvermögen für eine grosse Anzahl anorganischer und organischer Körper, welche für sich allein nur schwer, ja selbst ganz unlöslich sind. So werden Selen und Schwefel gelöst, vom Schwefel in der Wärme 7,5%; beim Erkalten scheidet sich ein Theil des Schwefels in Form von rhombischen Nadeln und Blättchen aus, während ca. 2—3% in Lösung bleiben. Auch Phosphor zeigt ein ähnliches Verhalten, nur ist die Lösung nicht vollkommen klar. Ebenso werden Jod und Brom gelöst. Ferner werden Alkohol, Aether, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Benzol, Terpentin, Petroleum, Nitrobenzol, Nitroglycerin gelöst. Diese Substanzen lassen sich ferner, in den Alkalisalzen der wasserlöslichen Verbindung gelöst, mit beliebigen Mengen Wassers klar mischen, ohne dass Suspension oder Abscheidung an der Oberfläche erfolgt, besonders wenn das Alkali in geringem Ueberschusse vorhanden ist. Zusatz von NH_3 erhöht die Löslichkeit.

Ebenso lösen sich sämmtliche ätherische Oele und Fette, vom Terpentinöl 50%, äther. Senföl 5%, Citronenöl 2% etc.[1]).

Von organischen Säuren, sowohl festen als flüssigen, sind z. B. Benzoësäure, Salicylsäure, Carbolsäure, Sulfocarbolsäure, Chrysophansäure etc. selbst in grösseren Mengen mit den Alkalisalzen des Türkischrothöls klar mischbar, ohne dass die Säuren abgeschieden würden.

Ferner wird von organischen festen Substanzen noch der Campher (25%) gelöst; dieser bildet dabei eine gelbliche Flüssigkeit, welche die Consistenz von Glycerin hat. Weiter werden gelöst Jodoform (ca. 3,5%), Rohrzucker (30%), Thymol (2%), β Naphtol (1%), Kohlenstofftrichlorid, Naphtalin, Anthracen, Cantharidin, Salicin, Anilin, Toluidin, Xylidin, viele Glycoside[2]), Gerbstoffe, fast sämmtliche Farbstoffe, selbst Indigo, wenn auch nur in sehr geringem Maasse, viele Alkaloide, so Morphin, Chinin, letzteres beim Erwärmen in namhafter Menge, und auch nach dem Erkalten bleiben noch 3—4% davon in Lösung.

Ferner vermögen die Solvine sich mit 30—40% unverändertem fetten Oele zu mischen und damit bei nicht zu hohem Wasserzusatz klar zu bleiben. Doch geschieht der Nachweis des unveränderten Oeles leicht durch Auflösen der zu untersuchenden Substanz in ihrem 10—12fachen Volumen an Alkohol. Es tritt dabei eine

---

[1]) Die genaueren Angaben über das Lösungsvermögen für einzelne Stoffe citire ich nach A. Ganswindt, Pharmaceutische Centralhalle 1886, p. 410.

[2]) Als vor etwa 4 Jahren Müller-Jacobs eine grössere Quantität Solvin an Prof. Kobert übersandte, wurde in dem Begleitschreiben hervorgehoben, es sei sehr wahrscheinlich, dass das Solvin zur Darstellung der bekanntlich sehr schwer löslichen und schwer darstellbaren Digitalisbestandtheile, des Digitalins und Digitoxins, sich sehr nützlich erweisen werde. Leider zeigten darauf bezügliche Versuche Kobert's, dass zur Isolirung von derartigen Pflanzenstoffen das Solvin sich sehr wenig eignet.

Trübung ein. Nach einigen Tagen erfolgt Abscheidung des Triglycerids, natürlich Ricinusöl ausgenommen. Doch ist dabei zu beachten, dass geringe Mengen Alkohol keines der Oele zur Abscheidung bringen.

Mit dem Alter ändert sich das Rohproduct des Türkischrothöls, indem der Gehalt an unverändertem Triglycerid ohne sichtbare äussere Veranlassung abnimmt (durch Ranzigwerden?). Die nämliche Veränderung erfolgt nach Müller-Jacobs häufig unter Mitwirkung eines Pilzes, welcher grosse Aehnlichkeit mit dem Saccharomyces cerevisiae zeigt. Dabei kommt es namentlich im Sommer zu heftigen Gährungserscheinungen mit reichlicher Kohlensäure-Entwicklung, so dass oft Sprengung der Versandgefässe erfolgt. Da die Gährung in chemisch reinen Oelen ausbleibt, so mögen die stickstoffhaltigen schleimigen Bestandtheile schlecht gereinigter Oele die Gährung begünstigen. Zusatz von Salicylsäure oder Carbolsäure verzögert die Gährung, Quecksilberchlorid hebt sie völlig auf. Hat die Gährung aufgehört, so hat sich sämmtliches unverändertes Trioleïn zersetzt. Der Gehalt an unverändertem Oel ist insofern von Bedeutung, als Metallsalze der anorganischen und organischen Säuren, z. B. der Oelsäure, um so leichter gelöst werden, je reiner die Präparate sind. Im entgegengesetzten Falle entstehen pflasterähnliche Massen, weil sich unlösliche Seifen bilden[1]).

Ein weiteres, sehr interessantes Verhalten ist, dass die Solvine sehr leicht durch thierische und pflanzliche Membranen diffundiren und dabei nicht nur keinerlei Zersetzung erleiden, sondern noch die Diffusionsfähigkeit der in ihnen gelösten Stoffe vergrössern. So diffundiren Eiweiss und Farbstoffe, wie Indigo, in den erwähnten Substanzen gelöst, durch Membranen gegen Wasser in grösserer Menge, als dieses ohne dieselben der Fall ist. Lässt man Solvin gegen Ricinusöl diffundiren, so wird vom Oel so viel Solvin aufgenommen, dass eine Ricinusemulsion entsteht. „Werden Membranen mit der wasserlöslichen Verbindung des Türkischrothöls getränkt, so tritt eine Verlangsamung oder selbst Aufhören der Diffusionsströmung ein, wenn in den diffundirenden Lösungen ein Körper vorhanden ist, welcher mit der erwähnten Verbindung einen unlöslichen Niederschlag zu erzeugen im Stande ist," wie z. B. Calcium- oder Aluminiumnitrat. Im entgegengesetzten Falle wird die Diffusion nicht wesentlich gestört. Die Hauptmenge der Salze der wasserlöslichen Verbindung findet sich bald auf der Seite der Membran, auf welcher die Salzlösung weniger concentrirt ist, und zwar so lange, bis Gleichgewicht eingetreten ist.

Diese angeführten vielseitigen Eigenschaften jedes Alkalisalzes der wasserlöslichen Verbindungen mögen wohl Müller-Jacobs veranlasst haben, sich diesen Körper, resp. diese Reihe von Körpern unter dem Namen Solvin oder Polysolve patentiren zu lassen. (Deutsches Reichs-Patent vom 9. April 1886.) Der Vertrieb für

---

[1]) Nach Convert (Pharmac. Rundschau 1885, p. 154) entstehen durch wechselseitige Einwirkungen von Solvinen und wässerigen Lösungen von Metallsalzen unlösliche Verbindungen, welche sich zur Herstellung schöner Pflaster auf kaltem Wege eignen würden.

Deutschland ist der Firma W. Kirchmann in Hamburg-Ottensen übergeben worden. Schon früher hat Müller-Jacobs denselben Körper speciell aus dem Ricinusöl sich unter dem Namen Türkischrothöl als Mordant für die Türkischrothfärberei patentiren lassen. (Deutsches Reichs-Patent vom 30. September 1877.)

Erwähnung verdient noch folgende Eigenschaft des Solvins[1]): Wenn in eine Mischung von Solvin mit dem gleichen oder doppelten Volum Wasser, Alkohol, Aether oder Schwefelkohlenstoff ein Tropfen einer concentrirten Metallsalzlösung gebracht wird, so bildet sich sofort um den Tropfen eine Hülle, welche durch einen Niederschlag erzeugt wird. Es entsteht dabei eine sogen. künstliche Zelle nach Traube. Die Hüllen der Zellen lassen sich mit verschiedenen Farbstoffen prachtvoll färben. So gibt eine concentrirte Lösung von neutralem Aluminiumsulfat, die mit Alizarin versetzt worden ist, eine prachtvoll türkischrothe Zellwandung. Wird dasselbe mit Eisenchlorid gemacht und enthält das Solvin nur Spuren von Tannin, so wird die Zellwandung intensiv schwarz. Dabei erfolgt eine Endosmose durch die Zellwandung, indem Aether, Alkohol, resp. Schwefelkohlenstoff gegen Wasser ausgetauscht werden und ins Innere der Zelle treten. Einige Farbstoffe durchdringen auch leicht die Aluminiummembran und färben den Zellinhalt.

Soviel über die mannigfaltigen Eigenschaften der Solvine.

IV. Chemische Constitution der Solvine.

Während man, wie schon oben ausgeführt, über die Natur des wasserunlöslichen Antheils des Türkischrothöl-Rohproductes völlig im Klaren ist, gehen die Ansichten über die Natur der wasserlöslichen Verbindung auseinander.

Liechti und Suida[2]) führten Anfangs die Umwandlung der Oele auf die Bildung eines wasserlöslichen Monooxyoleïnsäure-Glycerin-Schwefelsäure-Ester zurück, welcher gleichzeitig gebildeter freier Oxyoleïnsäure als Lösungsmittel dienen würde. Die Schwefelsäure hätte hier, neben der verseifenden, wesentlich eine oxydirende Einwirkung. Nun stellte aber Müller-Jacobs fest, dass Liechti und Suida die Entstehung der Oxystearinsäure $C_{18}H_{36}O_3$ entgangen war — was sie auch später in den Mittheilungen des technologischen Gewerbemuseums zu Wien (Bd. **1**, p. 64) zugeben. Danach halten sie die wasserlösliche Verbindung für ein Gemenge von Oxystearinsäure und Oxyoleïnsäure-Glycerin-Schwefelsäure-Ester.

Da aber Oelsäure dasselbe Product gibt, wie die Triglyceride, so war auch diese Ansicht nicht haltbar. Die Unrichtigkeit derselben wurde in jüngster Zeit auch von R. Benedikt und F. Ulzer[3]) dargethan, welche zeigten, dass die von Liechti und Suida zur Veranschaulichung des Processes der Einwirkung von Schwefelsäure auf

---

[1]) Müller-Jacobs, Pharmac. Rundschau 1885, p. 203.
[2]) Wagner's Jahresbericht 1883, p. 1089 und 1884, p. 1122.
[3]) Wiener Monatshefte für Chemie 1887, Bd. **8**, p. 208.

Triglyceride aufgestellten Formeln neutralen Stoffen zukommen, während die wasserlösliche Verbindung in Wirklichkeit den Charakter einer starken Säure hat. Ferner müssten derartige Ester durch Kalilauge leicht zu verseifen sein, was aber hier nicht der Fall ist.

Müller-Jacobs (l. c.) erklärte im Gegensatze zu Liechti und Suida die betreffende Verbindung für eine Sulfosäure (eigentlich richtiger Sulfoleïnsäure). Im Wesentlichen schliesst sich auch Ssabanejew [1]) dieser Ansicht an, und zwar erklärt er die im Reactionsproducte enthaltene Säure für Sulfooxystearinsäure.

Doch genügte auch, wie wir sehen werden, die Annahme, dass der lösliche Theil des Türkischrothöls eine Sulfofettsäure sei, nicht. Benedikt und Ulzer (l. c.) unterzogen die Frage nach der Natur der wasserlöslichen Verbindung einer erneuten Prüfung, wobei sie auf folgende Weise verfuhren. Sie stellten sich synthetisch eine Sulfosäure einer höheren Fettsäure dar, und verglichen deren Eigenschaften, mit denen des löslichen Antheils des Türkischrothöls. Zu diesem Behufe wurde durch Einwirkung von Schwefel auf chemisch-reine Oelsäure zuerst ein schwefelhaltiges Oelsäurederivat (Schwefelölsäure) dargestellt, und dasselbe wurde darauf einer Oxydation durch Permanganatlösung unterworfen. Der Vergleich der so entstandenen Sulfofettsäure mit der löslichen Türkischrothölsäure ergab nun Folgendes:

1. Beide sind mit Wasser in allen Verhältnissen mischbar, ihre wässerigen Lösungen schäumen beim Schütteln. Sie lassen sich daraus mit Kochsalz, verdünnter Schwefelsäure und Salzsäure aussalzen und sammeln sich als schwere Oele auf dem Boden der Gefässe an.

2. Mit den Salzen von Pb, Cu, Ca, Ba geben sie beide amorphe, meist schmierige Niederschläge.

3. Auch gegen concentrirte Alkalien verhalten beide sich ganz ähnlich, indem keine von beiden davon angegriffen wird.

4. In einem Punkte geht aber das Verhalten der beiden Säuren auseinander. Während die Sulfofettsäure weder durch verdünnte kochende Salzsäure, noch selbst beim Erhitzen mit concentrirter Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre auf 150° zerlegt wird, wird die Türkischrothölsäure leicht in H_2SO_4 und Oxystearinsäure gespalten, wenn sie mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure gekocht wird. In Folge dessen kann die Letztere keine echte Sulfosäure sein.

Aus dem oben erwähnten Verhalten gegen kochende Alkalien und verdünnte Säuren schliessen Benedikt und Ulzer, dass sie zur Classe der Aetherschwefelsäuren gehören muss. Eine Stütze hat diese Ansicht in dem Verhalten der Aethylschwefelsäure, welche sich beim Kochen, aber auch schon bei längerem Stehen, in Alkohol und Schwefelsäure spaltet, was man durch Zusatz von verdünnten Mineralsäuren noch beschleunigen kann. Kochen mit concentrirter Kalilauge lässt sie unverändert.

Somit haben wir in den Solvinpräparaten mit Alkalien neutralisirte saure Schwefelsäureäther oder, was dasselbe ist, Aetherschwefelsäuren der verschiedenen Fett- resp. Oelsäuren.

---

[1]) Ber. der deutschen chem. Ges. Jahrgang 19, 1886. p. 239.

V. Benennungen der Solvine.

Hier scheint es mir am Platze, auf einen Uebelstand hinzuweisen, der darin besteht, dass für die Solvinpräparate so verschiedene Bezeichnungen gebräuchlich geworden sind. Fremy nennt das Product der Einwirkung von Schwefelsäure auf Oele Oleïnschwefelsäure; Müller-Jacobs nennt es Türkischrothöl und den wasserlöslichen Antheil, resp. das Alkalisalz desselben Solvin oder Polysolve. Im Anschluss daran nennt der Patentinhaber Kirchmann die Salze Sulfoleate oder Sulfoleïnate. Benedikt und Ulzer nennen dieselben gemäss ihren Entdeckungen Alkalisalze einer Aetherschwefelsäure. Ganswindt führt noch einen neuen Namen ein, indem er die Präparate Sulfoseifen nennt. Dass diese vielen Bezeichnungen nicht wesentlich dazu beitragen, das Studium der einschlägigen Literatur zu erleichtern, ist wohl selbstverständlich. Für die Pharmacie scheint mir der Name Solvin gut zu passen.

VI. Eigenschaften der von mir untersuchten Solvine.

Bei meinen Versuchen hatte ich es mir zur Aufgabe gemacht, zunächst die von Prof. Kobert[1]) mit dem Originalpräparat des Ricinusöl-Solvins von Müller-Jacobs angestellten orientirenden Versuche zu wiederholen, theils um sie zu bestätigen, theils um mich selbst mit den Eigenschaften dieses Körpers bekannt zu machen. Nächstdem wollte ich die bisherigen Untersuchungen fortsetzen und insbesondere die mit dem noch relativ unreinen Solvin-Präparate Müller-Jacobs gewonnenen Resultate mit einigen eigens zu diesem Zwecke dargestellten chemisch reinen Solvin-Präparaten vergleichen. Diese zu meinen Untersuchungen dienenden Präparate wurden aus der Fabrik chemischer Specialitäten von W. Kirchmann in Hamburg-Ottensen bezogen und waren eigens für meine Versuche dargestellt worden.

Zur Untersuchung gelangten erstens das von Müller-Jacobs dargestellte Ricinusöl-Solvin, von dessen Eigenschaften oben die Rede ist; zweitens ein chemisch reines Ricinusöl-Solvin von Kirchmann, welches in seinem äusseren Verhalten einige Unterschiede vom ersten zeigte, indem es dickflüssiger und bedeutend dunkler gefärbt war als das Solvin von Müller-Jacobs. Ein weiterer wesentlicher Unterschied bestand ferner darin, dass es sich in jedem Verhältnisse mit Wasser mischte und stets wasserklare Lösungen gab. Concentrirte Lösungen in dünnen Schichten der Luft ausgesetzt, erstarrten zu einer harzähnlichen Masse.

Als drittes Untersuchungsobject diente ein aus reinem Oleum Rapae dargestelltes Rüböl-Solvin. Dasselbe hatte eine stark dickflüssige, fast harzige Consistenz, war von hellgelber Farbe, war

---

[1]) Kobert, Ueber den therapeutischen Werth des Solvins. Therapeutische Monatshefte, Jahrgang 1, 1887, December.

auch in Wasser in allen Verhältnissen löslich, zeigte aber immer trübe Lösungen.

Ein viertes Präparat endlich war ein aus chemisch reiner Oelsäure durch Einwirkung chemisch reiner concentrirter Schwefelsäure dargestelltes Solvin. Dasselbe stellte eine leicht flüssige, bernsteinfarbene Lösung dar, die in der Kälte feinste körnige Partikelchen ausscheiden liess, welche in der Lösung suspendirt gehalten wurden. Bei gelindem Erwärmen schon schwanden diese Partikelchen und traten dann erst wieder bei bedeutender Abkühlung auf. Die durch Erwärmen geklärte Flüssigkeit mischte sich mit Wasser in jedem Verhältnisse und gab vollständig klare Lösungen. Wenn ich dieses auch im Nachfolgenden gelegentlich Oelsäure-Solvin nennen werde, so ist mir doch keineswegs unbekannt, dass dasselbe das Alkalisalz der Oxystearinschwefelsäure darstellt. Ich komme auf diesen Punkt noch weiter unten zu sprechen.

In ihren sonstigen chemischen Eigenschaften stimmten die von mir untersuchten Solvinpräparate in jeglicher Beziehung mit dem von Müller-Jacobs dargestellten Präparate überein, und verweise ich daher in Betreff des sonstigen chemischen Verhaltens auf die oben (S. 3) ausführlich dargelegten Eigenschaften.

Als wichtiges Factum muss ich jedoch anführen, dass gleiche gewogene Mengen der verschiedenen Solvinpräparate, bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, völlig von einander abweichende Zahlen gaben, was durch einen verschiedenen Wassergehalt der Präparate bedingt ist.

Nachstehende Tabelle enthält die Resultate, welche beim Trocknen bei 105° C. gewonnen wurden.

Tabelle I.

Bezeichnung des Solvinpräparates	Angewandte Menge der Substanz	Gefundene Trockensubstanz		Wassergehalt in Proc.
		absolut	in Proc.	
Ricinusölsolvin von Müller-Jacobs .	1,4157	1,0659	75,29	**24,71**
Ricinusölsolvin von Kirchmann . .	1,7444	0,9279	53,19	**46,81**
Rübölsolvin von Kirchmaun . . .	1,6798	0,9455	56,29	**43,71**
Oelsäuresolvin von Kirchmann . .	1,7863	0,6630	37,12	**62,88**

Bei den unten folgenden Versuchen ist, wenn nichts anderes angegeben ist, immer wasserfreies Solvin gerechnet worden.

Da nach den angeführten Untersuchungen von Benedikt und Ulzer die Solvinpräparate, chemisch ausgedrückt, als ätherschwefelsaure Salze der Fettsäuren aufzufassen sind, so haben wir in dem von uns untersuchten Ricinusöl-Solvin von Kirchmann ricinolätherschwefelsaures Natron als wirksame Substanz zu nehmen, da Prof. Kobert ausdrücklich Natron zur Neutralisation desselben hatte anwenden lassen. Bei dem von Müller-Jacobs dargestellten Ricinusöl-Solvin ist hauptsächlich Ammoniak zur Neutralisation verwandt worden. Es liess sich wenigstens in dem Präparate neben

Natron leicht Ammoniak nachweisen, und bei einer Aschenbestimmung ergab sich demgemäss viel weniger $NaHSO_4$, als der Theorie nach hätte entstehen müssen (verlangt 30,00 %, gefunden 11,34 %). Warum ich in dem Kirchmann'schen Präparate, welches von Ammoniak ziemlich frei war, ebenfalls immer zu wenig Asche gefunden habe, ist mir nicht klar geworden.

Bei der Frage nach der wirksamen Substanz in dem aus Oleum Rapae dargestellten Solvin liegen die Verhältnisse nicht so einfach. Da nach einer neueren Arbeit von C. L. Reimer und W. Will[1]) sich das Oleum Rapae erstens aus Trierucin, zweitens aus dem Glycerid der Rapinsäure und drittens aus dem einer bei 75° schmelzenden Säure zusammensetzt, die vielleicht Behensäure ist, so haben wir im Oleum-Rapae-Solvin ein Gemenge von ätherschwefelsaurem Natron der Erucasäure, der Rapinsäure und einer dritten noch nicht genauer bestimmten Säure vor uns.

Im Oelsäure-Solvin sollte man demnach als wirksames Prinzip das ätherschwefelsaure Natronsalz der Oelsäure vermuthen; es enthält aber in der That, wie weiter unten nochmals besprochen werden wird, statt dessen oxystearinätherschwefelsaures Natron.

VII. Reactionen der Solvine.

Dieselben sind mit dem Ricinusöl-Solvin Kirchmann und dem Oelsäure-Solvin angestellt worden, da dieselben sich in jedem Verhältnisse mit Wasser klar mischten.

Die nachstehend angeführten Substanzen wurden, wo nichts anderes angeführt ist, in wässeriger Lösung zu den Reactionen verwandt. Ueber die Auswahl derselben wundere man sich nicht; sie geschah aus hier nicht näher zu erörternden medicinischen Rücksichten.

Concentrirte Schwefelsäure gibt eine leichte weisse Trübung, zugleich kommt es zur Abscheidung von Fetttröpfchen an der Oberfläche; verdünnte Schwefelsäure gibt einen weissen Niederschlag.

Salzsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Weinsäure, Oxalsäure, Citronensäure, Milchsäure geben weisse Niederschläge.

Concentrirte Gerbsäure und Gallussäure geben weisse Niederschläge, die sich in KOH lösen.

Bromwasser gibt eine weisse Fällung, in KOH sich lösend.

Kalilauge ist mit beiden Präparaten klar mischbar.

Natronlauge gibt mit dem Ricinus-Solvin einen weissen Niederschlag, während es sich mit dem Oelsäure-Solvin klar mischt.

Barythydrat gibt einen weissen Niederschlag.

Ammoniak, kohlensaures Natron und kohlensaures Ammon sind mit beiden Substanzen klar mischbar.

Schwefelammonium gibt eine leichte Trübung, die im Ueberschusse schwindet.

---

[1]) Reimer und Will, Ber. der deutschen chem. Ges. Jahrgang **20**, 1887, p. 2385.

Chlornatrium, Chlorkalium, Chlorcalcium, Chlorbaryum geben weisse Niederschläge.

Jodkalium und Bromkalium sind mit beiden Substanzen klar mischbar.

Schwefelsaures Ammonium gibt eine weisse Trübung.

Schwefelsaures Magnesium und schwefelsaures Calcium geben weisse Niederschläge.

Schwefelsaures Natron gibt eine spurweise Trübung.

Schwefelsaures Kupfer gibt einen blaugrünen Niederschlag.

Essigsaures Ammonium gibt eine weisse Fällung.

Essigsaures Kupfer gibt eine blaue Fällung.

Bleiessig und neutrales essigsaures Blei geben weisse Niederschläge.

Essigsaures Thallium (neutral) gibt einen voluminösen Niederschlag.

Essigsaures Kali gibt eine leichte weisse Trübung.

Salpetersaures Silber gibt einen weissen Niederschlag.

Alaun gibt einen weissen Niederschlag.

Zinnchlorür und Zinnchlorid geben weisse Niederschläge.

Eisenchlorid gibt einen gelben Niederschlag.

Quecksilberchlorid gibt einen weissen Niederschlag.

Quecksilberjodidjodkalium und Jodjodkalium sind mit den Solvinen klar mischbar.

Ferrocyankalium gibt einen weissen Niederschlag.

Millon's Reagens gibt eine weisse Fällung, die sich auch in der Hitze nicht verändert.

Kaliumchromat (concentrirt) gibt eine Trübung, die auch in der Hitze sich nicht löst.

Kali hypermanganicum wird reducirt unter Bildung eines schwarzbraunen Niederschlags.

Zuckerkalklösung gibt einen weissen Niederschlag.

Chloralhydrat löst sich klar in Solvinen.

Nitrobenzol wird weder gelöst noch emulgirt, entgegen den Angaben von Müller-Jacobs.

Phenol-Salol, β-Naphtol-Salol, β-Naphtol, α- und β-Oxynaphtoësäure sowie Nitronaphtalin lösen sich in beiden Solvinen.

Dintronaphtolnatrium und -calcium lösen sich in der Wärme in Solvin, fallen aber in der Kälte wieder aus.

Cholesterin[1]) wird bei Abwesenheit von viel Wasser klar gelöst.

Harnsäure wird nicht gelöst, Harnstoff mit Leichtigkeit.

Alle Solvine geben die Pettenkofer'sche Reaction[2]) sowie die Furfurolreaction. Alle fällen ferner in saurer Lösung bis zu einem gewissen Grade Eiweiss, was aber nicht auffällig ist, da sie schon an sich in saurer Lösung Niederschläge geben.

Was das Verhalten der Solvinpräparate zu Fett, Oel, Wachs, Vaselin und Lanolin angeht, so mischen sich Vaselin und Wachs in der Wärme gut mit Solvinen und geben nach dem Erkalten

---

[1]) Vgl. darüber diese Institutsarbeiten Bd. 2, p. 134.

[2]) Ibid. p. 139.

salbenähnliche Massen. Fette, Oele und Lanolin mischen sich theilweise in der Wärme mit Solvinen, aber scheiden sich beim Erkalten nach einigem Stehen an der Oberfläche ab.

Das Gesammtresultat der obigen Versuche ist, dass die Solvinpräparate keineswegs fast alles lösen, ja nicht einmal gut emulgiren. Müller-Jacobs hat somit das Verhalten der Solvinpräparate unrichtig, und zwar zu günstig dargestellt.

Wenn sich auch bei obigen Reactionen kaum ein Unterschied im Verhalten des Ricinusöl-Solvins und des Oelsäure-Solvins herausgestellt hat, so ist doch ein sehr wesentlicher vorhanden. Die Entstehung der Ricinolschwefelsäure ist nämlich, wie Benedikt und Ulzer[1]) mit Recht betonen, der Bildung aus Alkohol und Schwefelsäure analog, d. h. es spaltet sich dabei Wasser ab, während sich Oelsäure nach Art des Aethylens direct mit Schwefelsäure zu Oxystearinsäure vereinigt, ohne dass dabei Wasser abgespalten würde. Nachstehende zwei Formeln machen dies verständlich.

I. $C_{18}H_{34}O_3 + H_2SO_4 = C_{18}H_{33}O_2 \cdot OSO_3H + H_2O.$
Ricinolsäure + Schwefelsäure = Ricinolätherschwefelsäure + Wasser.

II. $C_{18}H_{34}O_2 + H_2SO_4 = C_{18}H_{35}O_2 \cdot OSO_3H$
Oelsäure + Schwefelsäure = Oxystearinätherschwefelsäure.

Das Ricinustürkischrothöl und sein Solvin unterscheiden sich somit vom Olivenöl- und Oelsäuretürkischrothöl und dessen Solvin dadurch, dass ersteres den Schwefelsäure-Ester einer ungesättigten Säure, letzteres aber den einer gesättigten enthält.

Zersetzt man die beiden Türkischrothöle, so tritt ein analoger Unterschied zu Tage.

I. $C_{18}H_{33}O_2 \cdot OSO_3H + H_2O = C_{18}H_{34}O_3 + H_2SO_4.$
Ricinolätherschwefelsäure + Wasser = Ricinolsäure + Schwefelsäure.

II. $C_{18}H_{35}O_2 \cdot OSO_3H + H_2O = C_{18}H_{36}O_3 + H_2O_4.$
Oxystearinschwefelsäure + Wasser = Oxystearinsäure + Schwefelsäure.

Man sieht nämlich, dass man im ersten Falle wieder die Säure erhält, von welcher man ausgegangen war, d. h. Ricinolsäure, während im zweiten Falle anfänglich Oelsäure vorhanden ist, am Ende aber Oxystearinsäure. Es besteht somit ein principieller Unterschied in der Bildung der beiden Solvine.

Dass das Ricinus-Solvin eine ungesättigte, das Oelsäure-Solvin aber eine gesättigte Säure enthält, konnten Benedikt und Ulzer auch durch Bestimmung der Jodzahl beider Säuren erhärten. Die Säure aus dem Oelsäuretürkischrothöl addirte nämlich kein Jod, wohl aber die andere. Daraus erklärt es sich, dass das Ricinustürkischrothöl noch eine grosse Oxydationsfähigkeit besitzt, welche

---

[1]) Zur Kenntniss der Türkischrothöle. Zeitschr. für die chem. Industrie 1887, Heft 11, Separatabdruck p. 4.

dem Oelsäuretürkischrothöl abgeht. Das erstere muss somit eine weit bessere Beize für die Türkischrothfärberei abgeben als letzteres. Beide dürften sich dementsprechend auch bei anderen darauf zielenden chemischen Reactionen verschieden verhalten. Wir werden sehen, dass beide auch in physiologischer Beziehung sich z. B. gegen das Froschherz quantitativ verschieden verhalten, und werden diese Verschiedenheit durch diese chemische Differenz erklären müssen.

Zum Schluss dieses Abschnittes sei nochmals darauf hingewiesen, dass es natürlich ein Kali-, Natron und Ammoniak-Solvin jeder Türkischrothölsäure gibt und dass diese sich bei chemischen Reactionen nur wenig unterscheiden. Zu den physiologischen Versuchen wurden aber selbstverständlich soweit als möglich nur Natron-Solvine verwendet.

Bei dem aus reiner Oelsäure dargestellten Solvin lohnte es, eine genauere chemische Bestimmung des Aschengehaltes zu machen. Die Theorie verlangt 29,85 % $NaHSO_4$.

0,6630 Trockensubstanz (bei 105° C.) ergab Asche 0,1879 = 28,04 %.
0,6614 „ („ 110° C.) „ „ 0,1985 = 30,01 %.

Diese Zahlen entsprechen einigermassen der Voraussetzung, dass wir es hier mit einem reinen Präparate zu thun hatten. Ueber 110° C. beim Trocknen hinauszugehen ist misslich, weil leicht eine theilweise Zersetzung eintritt.

B. Pharmakologischer Theil.

I. Historisches.

Die interessanten, oben ausführlich besprochenen chemischen Eigenschaften der Solvinpräparate waren recht dazu angethan, zu einer pharmakologischen Untersuchung des Stoffes aufzufordern. Prof. Kobert[1]) ist der erste gewesen, welcher die Beantwortung der sich hier aufdrängenden Fragen zu geben versucht hat.

Da die erwähnte Arbeit von Prof. Kobert aber auch die einzige bisher erschienene pharmakologische Untersuchung über das Solvin enthält, sei es mir gestattet, ausführlicher über die Resultate derselben zu berichten.

Zu den Untersuchungen diente ein von Müller-Jacobs zum Zwecke physiologischer Untersuchungen dargestelltes, also doch vermuthlich besonders reines, Ricinusöl-Solvin, welches eine klare gelbliche Flüssigkeit von öliger Consistenz darstellte. Die Eigenschaften desselben stimmten mit dem oben beschriebenen Verhalten des wasserlöslichen Antheils des Türkischrothöls genau überein. Nur fand Kobert, dass bei etwas stärkerer Verdünnung des Solvins mit Wasser, als im Verhältnisse 1 : 2, die Lösung opalescent, ja bei sehr starker ganz aufgehoben wurde, was wohl durch einen Fettgehalt

---

[1]) Ueber den therapeutischen Werth des Solvins. Therapeut. Monatshefte Jahrgang 1, 1887, Decemberheft.

bedingt wurde. Nach Müller-Jacobs sollte es in Wasser in allen Verhältnissen löslich sein.

Von dem Gedanken ausgehend, dass das Solvin bei energischem Einreiben auf die Haut in grösserer Menge in den Organismus übergehe und so eventuell specifische Wirkungen entfalten könne — was ja nach den oben erwähnten Diffusionsversuchen recht wahrscheinlich war — wurde der Einfluss des Solvins auf defibrinirtes Blut untersucht. Hierbei wurde constatirt, dass das Solvin noch bei einer Verdünnung von 1 : 2000 sofort, bei einer von 1 : 5000 im Verlaufe einiger Stunden rothe Blutkörperchen in toto auflöst, wobei das Blut lackfarben wird. Controllportionen zeigten nichts von dieser Auflösung. Diese Eigenschaft kommt nach Kobert der Ricinolätherschwefelsäure oder richtiger ihrem Natronsalz zu, welche das wirksame Princip des Ricinusöl-Solvins vorstellt. Die eben angeführten Zahlen für den Grad der Blutkörperchenauflösung sind noch viel zu gering angesetzt, da nach der Aussage von Müller-Jacobs die Ricinolätherschwefelsäure nur zu etwa 33 % im Ricinusöl-Solvin enthalten ist. Daher müsste theoretisch eine partielle Auflösung der Blutkörperchen noch bei einer Verdünnung von 1 : 15000 erfolgen.

Was die Einwirkung des Solvins auf Frösche anbetrifft, so wurde gefunden, dass subcutane Injectionen von 0,05—0,06 g auf Frösche von 30—40 g Gewicht sehr giftig wirkten. Die Vergiftungserscheinungen bestanden im Schwinden der Willkür- und Reflexbewegungen und entweder gleichzeitiger oder bald darauf erfolgender Lähmung des Herzens. Da solche Erscheinungen weder dem ricinolsauren Natron, noch dem Ricinusöl, die gleichzeitig im Ricinusöl-Solvin als Verunreinigungen hätten vorhanden sein können, in kleinen Dosen zukommen, so muss die Giftigkeit auf Rechnung der Ricinolätherschwefelsäure gesetzt werden, welche somit für Gehirn und Rückenmark der Frösche ein specifisches Gift ist, und zwar selbst als neutrales Alkalisalz.

Am Williams'schen Apparate wurde festgestellt, dass Solvin noch in einer Verdünnung von 1 : 7500 (auf Aetherschwefelsäure berechnet) die Herzthätigkeit schwächt, bei 1 : 5000 in kurzer Zeit die Herzthätigkeit ganz aufhebt, somit also für das Froschherz ein recht starkes Gift ist. Natürlich betrifft die schädigende Einwirkung sowohl Ganglien als Muskulatur.

Denselben deletären Einfluss wie auf die Herzmuskulatur übt das Solvin nach Kobert auch auf die quergestreifte Extremitätenmuskulatur des Kaltblüters aus. Die isolirten Muskeln eines Frosches starben, in eine Lösung von Solvin gethan, schon bei einer Concentration von 1 : 500 (auf Ricinolätherschwefelsäure berechnet) rasch ab.

Was die Versuche mit intravenöser Injection von Solvin bei Warmblütern anbetrifft, so führt uns Kobert Versuche an Hunden vor. Es wird durch intravenöse Injectionen eine schwere Allgemeinvergiftung veranlasst. Die Injection selbst ruft keine Aenderung in der Frequenz der Respiration und des Pulses hervor. Nach der Injection sind die Thiere längere Zeit ganz wohl, bis schliesslich Mattigkeit, Brechdurchfall, der gegen Ende blutig wird, eintritt, worauf auch bald der Tod erfolgt.

Die Section ergibt Auflösung der rothen Blutkörperchen und eine hämorrhagische Entzündung des ganzen Magendarmkanals.

Eine einheitliche Erklärung für die genannten Erscheinungen, wenigstens beim Frosch, glaubt Kobert in der Lecithin-lösenden Eigenschaft des Solvins gefunden zu haben, da ja die Lecithine in den Ganglienzellen eine wichtige Rolle spielen.

Im Allgemeinen hat das Bild einer Solvinvergiftung grosse Aehnlichkeit mit den durch die Substanzen der Saponingruppe bedingten Vergiftungen. Kobert zögert daher auch nicht in seiner Toxikologie[1]) dem Solvin einen Platz neben den Saponinsubstanzen einzuräumen.

Was die therapeutische Seite der Frage angeht, so räth Kobert, das Solvin von Müller-Jacobs nur mit grosser Vorsicht in die Praxis einzuführen, entgegen Angaben aus Amerika, über die der deutsche Patentinhaber des Solvins, W. Kirchmann, brieflich berichtet, wonach grosse Dosen Solvin, innerlich gegeben, vollständig indifferent gewesen sein sollen, ferner dass es für äusserliche Medicamente als ein reizloser, vorzüglicher Zusatz, ja sogar für Klystiere zu empfehlen sei.

Ausser den Kobert'schen Untersuchungen führt A. Ganswindt (l. c.) Angaben über die therapeutische Verwendung der „Sulfoseifen" auf, wonach Jodoform, Chloroform, Campher in Solvin oder „Sulfoseifen" gelöst sich gegen Rheumatismus, neuralgische Schmerzen, Ischias etc. bewährt haben sollen. Lösungen von Jodoform sollen gegen lymphangitische und scrophulöse Affectionen und Parotitis gute Dienste geleistet haben. Mit Jodoform und Chloroform gemischt sollen Solvinpräparate bei Colica uteri und Oophoritis eine fast momentan schmerzstillende Wirkung gehabt haben. — Diesen Angaben glaube ich keine grosse Bedeutung zumessen zu dürfen, zumal auch Ganswindt nicht anführt, ob er die Versuche selbst gemacht, oder sie aus andern Arbeiten citirt hat. Quellen darüber finden sich wenigstens in seiner Arbeit nicht angegeben.

II. Wirkung der Solvine auf das Blut.

1. Wirkung auf das Spectrum.

Für das Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs hat schon Prof. Kobert ein Lackfarbigwerden defibrinirten Blutes durch die Substanz selbst bei einer Verdünnung von 1 : 5000 constatirt. Ich liess es mir nun angelegen sein, daraufhin auch die übrigen Solvinpräparate zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurden einige gleich grosse Probirröhrchen mit defibrinirtem Blute, welches im Verhältnisse von 1 : 10 mit physiologischer ClNa-Lösung verdünnt war, gefüllt und gemessene Mengen einer 10 %igen Lösung der verschiedenen Präparate dem Blute zugesetzt. Es erfolgte fast momentan eine Dunkelfär-

[1]) Kobert, R., Compendium der praktischen Toxikologie. Stuttgart 1887, p. 97.



bung des Blutes unter Schwinden der Deckfarbe. Im durchfallenden Lichte hatte das Blut dabei eine prachtvolle dunkelrothe Farbe, die besonders bei Verdünnung mit 0,75 %iger ClNa-Lösung deutlich wird. Eine Controllportion ohne Solvinzusatz zeigte nichts dergleichen.

Wird mit Solvin versetztes Blut mit Kochsalzlösung verdünnt und vor ein Spectroscop gebracht, so sind die beiden für Oxyhämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen sichtbar. Fügt man zu so behandeltem Blute reducirende Substanzen hinzu, wie Schwefelammonium, so tritt ganz wie bei normalem Blute eine Verschmelzung beider Streifen zu einem breiteren ein, d. h. zum Spectrum des reducirten Hämoglobins.

Wurde einem Thiere einige Zeit nach einer intravenösen Vergiftung Blut durch einen Aderlass entnommen, so zeigte sich, dass die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins erhalten waren und auch nicht bei einer letalen Dosis sich änderten. — Wir kommen also zu dem Resultate, dass eine auffällige Wirkung der Solvine auf das Spectrum nicht vorhanden ist, obwohl ohne Frage das Blut davon dunkel verfärbt wird. Ein ganz ähnliches Verhalten zeigt z. B. das Cyclamin[1]).

2. Wirkung auf die Blutkörperchen.

Eine mikroskopische Untersuchung des Blutes von an einer intravenösen Injection gestorbenen Thieren zeigte die rothen Blutkörperchen grösstentheils noch recht gut erhalten. Nur wenige erschienen gequollen und blassgrünlich gefärbt. Allerdings fand sich reichlich Detritus im Blute.

Eine directe Beobachtung der Einwirkung der Solvine auf Blutkörperchen, speciell Froschblutkörperchen, unter dem Mikroskop bietet selbst bei grosser Verdünnung in jeglicher Beziehung dieselben Verhältnisse, wie die von Prof. Kobert[2]), Tufanow, Pachorukow[3]) und Atlass[4]) untersuchten Saponinsubstanzen, so dass ich von einer Schilderung der Verhältnisse wohl abstehen und meine Beobachtungen dahin zusammenfassen darf, dass die rothen Blutkörperchen aller Thierklassen von den Solvinen ausgelaugt und zum Theil zerstört werden.

Vergleichende Blutkörperchenzählungen an gesunden und vergifteten Thieren waren von mir wohl in Aussicht genommen, mussten aber aus äusseren Gründen unterbleiben. Prof. Kobert hat diese später für mich ausgeführt und ist dabei zu dem Resultate gekommen, dass bei eben tödtlicher Vergiftung an Hunden eine Verminderung der Anzahl der rothen Blutkörperchen um 10 bis 22 % vorkommt.

Nachdem so im Allgemeinen eine Trennung des Hämoglobins

---

1) Vgl. diese Institutsarbeiten Bd. **1**, p, 123.
2) Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie 1887, Bd. **23**, p. 233.
3) Diese Institutsarbeiten Bd. **1**, p. 10.
4) Ibidem p. 79.

vom Stroma durch die Solvine constatirt worden war, wurde noch genauer untersucht, bei welcher Concentration des Giftes im Blute überhaupt noch ein Lackfarbigwerden des Blutes erfolgt.

Tabelle II.

Bezeichnung des Sölvins	Concentration desselben im Blute	Zeitdauer bis zur völligen Auflösung
Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs	1: 100	1 Minute
	1: 500	6 Minuten
	1: 1000	10 Minuten
	1: 2500	90 Minuten
	1: 5000	10 Stunden
	1: 7000	12 Stunden
	1:10000	Ueberhaupt keine totale Auflösung, wohl aber partielle nach 12 Stunden
	1:15000	
Ricinusöl-Solvin von Kirchmann-Ottensen	1: 100	1 Minute
	1: 200	10 Minuten
	1: 500	50 Minuten
	1:1000	90 Minuten
	1:1500	6 Stunden
	1:2500	15 Stunden
	1:5000	Nur noch partielle Auflösung nach 15 Stunden
Rüböl-Solvin von Kirchmann-Ottensen	1: 100	1 Minute
	1: 200	10 Minuten
	1: 500	50 Minuten
	1:1000	90 Minuten
	1:1500	6 Stunden
	1:2500	15 Stunden
	1:5000	Nur noch partielle Auflösung nach 15 Stunden
Oelsäure-Solvin von Kirchmann-Ottensen	1: 100	1 Minute
	1: 200	10 Minuten
	1: 500	1 Stunde
	1:1000	2 Stunden
	1:1500	6 Stunden
	1:2500	15 Stunden
	1:5000	Nur noch partielle Auflösung nach 15 Stunden.

Zum Verständniss dieser Tabelle ist Folgendes zu bemerken. Gleich grosse Probirröhrchen wurden mit Blut gefüllt, welches mit physiologischer ClNa-Lösung im Verhältnisse 1 : 10 verdünnt worden war,

und zwar kamen 9 ccm in jedes Gläschen, worauf in jedes auch noch 1 ccm einer Solvinlösung von verschiedener Concentration gegossen wurde. Zur Controlle wurde ein Probirröhrchen nur mit verdünntem Blute gefüllt. In einer zweiten Versuchsreihe war die Verdünnung des Blutes mit Kochsalz 1 : 20.

Die Versuche wurden mit Menschen-, Hunde-, Katzen-, Kaninchen- und Rinderblut bei gewöhnlicher Zimmertemperatur angestellt, wobei sich das Katzen- und Hundeblut als das empfindlichste erwies. Obige Tabelle enthält die Durchschnittswerthe aller Versuche an den verschiedenen Blutarten. Die Solvine sind dabei wasserfrei gerechnet.

Der Auflösungsgrad für die einzelnen Präparate ist demnach, was die totale Auflösung anlangt, für das

Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs 1 : 7000,
Ricinusöl-Solvin von Kirchmann }
Rüböl-Solvin von Kirchmann } 1 : 2500.
Oelsäure-Solvin von Kirchmann }

Somit kommt wie allen Seifen so auch den Solvinpräparaten eine Blutkörperchen auflösende Wirkung zu. Eine theilweise Auflösung fand noch bei viel höherer Concentration statt. Ich habe dieselbe jedoch nicht quantitativ gemessen. In den Controllportionen hatten sich die Blutkörperchen zu Boden gesenkt, während sich oben eine klare, nicht gefärbte Flüssigkeit abgesetzt hatte. Die Versuche, wo in den Controllportionen ebenfalls das Serum sich gefärbt hatte, wurden natürlich als unbrauchbar verworfen.

Werfen wir jetzt einen Blick auf die in Bd. 2 dieser Institutsarbeiten, S. 115 befindliche Tabelle der Auflösung von Blut durch pharmakologische Agentien, so ergibt sich folgende Reihenfolge für die totale Auflösung: Aether (1 : 13), Natrium glycocholicum (1 : 50), Natrium hycholicum (1 : 200), Natrium cholicum (1 : 200), Natrium choloidinicum (1 : 500), Natrium taurocholicum (1 : 600), Natrium chenocholicum (1 : 700), Solvine von Kirchmann (1 : 2500), Solvin von Müller-Jacobs (1 : 7000), Natrium quillajicum (1 : 8000), Sapotoxin (1 : 10000), Cyclamin (1 : 100000).

Bei Körpertemperatur aufgestellte Blutproben mit Solvin ergaben quantitativ dieselben Resultate, nur dass die Trennung des Hämoglobins vom Stroma etwas rascher vor sich ging.

Aus diesen Versuchen ersehen wir also, dass dem Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs eine grössere lösende Kraft auf Blutkörperchen zukommt, als dem Ricinusöl-Solvin von Kirchmann und als sämmtlichen gallensauren Salzen.

3. Wirkung der Solvinpräparate auf die Blutgerinnung.

Es kam uns darauf an, zu constatiren, ob die Solvinpräparate im Stande wären, die Gerinnung in irgend welcher Weise zu alteriren, d. h. sie eventuell zu beschleunigen oder zu verzögern.

Zu diesem Behufe wurden Gerinnungsversuche angestellt, indem ich Blut von Pferden und von Hunden direct aus der Art. Carotis resp. aus der V. jugularis in eine Reihe von Probirröhrchen in Quan-

titäten von 5 oder 10 ccm einfliessen liess. In den Probirröhrchen befanden sich Solvinlösungen von vorher genau bestimmter Concentration, nur eines derselben blieb zur Controlle ohne Solvinzusatz. Im warmen Zimmer wurden folgende drei Versuche angestellt.

Ricinusöl-Solvin Kirchmann.

Pferdeblut 10 ccm zeigt ohne Zusatz Gerinnung in 10 Minuten.
„ „ mit 0,100 Solvin überhaupt keine Gerinnung, nur Dickflüssigkeit.
„ „ zeigt mit 0,080 Solvin Gerinnung in 35 Minuten.
„ „ „ „ 0,040 „ „ „ 25 „
„ „ „ „ 0,010 „ „ „ 10 „
„ „ „ „ 0,006 „ „ „ 10 „

Rüböl-Solvin.

Pferdeblut 5 ccm zeigt ohne Zusatz Gerinnung in 10 Minuten.
„ „ mit 0,100 Solvin überhaupt keine Gerinnung.
„ „ „ 0,040 „ Gerinnung in 40 Minuten.
„ „ „ 0,010 „ „ „ 15 „
„ „ „ 0,006 „ „ „ 10 „

Oelsäure-Solvin.

Hundeblut 10 ccm zeigt ohne Zusatz Gerinnung in 6 Minuten.
„ „ mit 0,100 Solvin überhaupt keine feste Gerinnung, wohl aber Dickflüssigkeit.
„ „ mit 0,08 Solvin Gerinnung in 23 Minuten.
„ „ „ 0,04 „ „ „ 20 „
„ „ „ 0,01 „ „ „ 6 „

Die Ergebnisse dieser drei Versuche enthält nachstehende Tabelle.

Tabelle III.

Name der Substanz	Concentr. im Blute	Einfluss auf die Gerinnung	Blutart
Ricinusöl-Solvin von Kirchmann	1: 100 1: 125 1: 250 1:1000	Verzögerung für immer Verzögerung um 25 Minuten Verzögerung um 15 Minuten Keine Verzögerung mehr	Pferdeblut
Rüböl-Solvin von Kirchmann	1: 100 1: 250 1:1000 1:1666	Verzögerung für immer Verzögerung um 30 Minuten Verzögerung um 5 Minuten Keine Verzögerung mehr	Pferdeblut
Oelsäure-Solvin von Kirchmann	1: 100 1: 125 1: 250 1:1000	Verzögerung für immer Verzögerung um 17 Minuten Verzögerung um 14 Minuten Keine Verzögerung mehr	Hundeblut

Dieselbe zeigt, dass die Solvine in grossen Dosen selbst im warmen Zimmer die Gerinnung undefibrinirten Blutes zu verzögern, ja ganz aufzuheben im Stande sind. Sie ähneln also darin z. B. dem Cyclamin. Man vgl. darüber Bd. 1 dieser Institutsarbeiten, S. 126.

Um festzustellen, ob sie bei kleineren Dosen wie das Cyclamin die Gerinnung beschleunigen, wurde der folgende Versuch im kalten Zimmer angestellt.

Oelsäure-Solvin.

Pferdeblut 10 ccm zeigt ohne Zusatz Gerinnung in 45 Minuten.
„ „ mit 0,050 Solvin keine Gerinnung in 6 Stunden.
„ „ „ 0,020 „ Gerinnung in ca. 6 Stunden.
„ „ „ 0,010 „ „ „ „ 2 „
„ „ „ 0,003 „ „ „ 40 Minuten.
„ „ „ 0,002 „ „ „ 35 „

Dieser Versuch zeigt, dass bei einer Concentration von 1 : 5000 allerdings eine Beschleunigung der Gerinnung eintritt. Um letztere Frage in bequemerer Weise weiter zu studiren, wurde frisch der Carotis entnommenes Hundeblut mit concentrirter Natriumsulfatlösung im Verhältnisse 1 : 4 vermischt, um die Gerinnung etwas zu verzögern, und dann in gleich grosse Probirgläschen gebracht, in denen Solvinlösungen (Ricinusöl-Solvin Kirchmann) verschiedener Concentration sich fanden. Eine Controllportion blieb ohne Solvinzusatz. Hierbei wurde für grosse Dosen dasselbe Factum wie oben beobachtet, für kleinere Dosen fand ich, dass das Gerinnsel in der gleichen Zeit in den Röhrchen mit Solvinzusatz consistenter war, als in der Controllportion. Eine auffällige Beschleunigung habe ich bei dieser Anordnung nicht finden können. Auch ein zweiter, in gleicher Weise ausgeführter Versuch ergab dieselben Resultate.

Alle Solvinpräparate haben in grösseren Dosen die Eigenschaft, die Gerinnung des Blutes um ein Bedeutendes zu verzögern, sie eventuell ganz aufzuheben; kleineren Dosen scheint eine gerinnungsbeschleunigende Eigenschaft zuzukommen.

III. Allgemeinerscheinungen bei Injection ins Blut.

Die Versuche über die Wirkungsweise der verschiedenen Solvinpräparate auf den Thierkörper wurden an verschiedenen Thieren angestellt. Insbesondere erwiesen sich von Warmblütern Hunde als sehr geeignete Versuchsobjecte. Ausser an Hunden wurde an Katzen, Kaninchen und Ratten experimentirt. Die Substanzen wurden den Warmblütern auf verschiedene Weise, theils intravenös, theils per os, theils subcutan dem Körper einverleibt, endlich auch in die Haut verrieben.

In den Bereich der Untersuchungen wurden ferner Kaltblüter gezogen, und zwar Frösche, ferner von niederen Organismen Bandwürmer (Taenia serrata und cucumerina, Bothriocephalus latus), von Ascariden Ascaris mystax aus dem Katzendarm und Ascaris nigro-

venosa aus dem Froschdarm; endlich einzellige Lebewesen, namentlich Flimmerzellen sowie Flagellaten und Opalinen aus dem Froschdarm.

Die Allgemeinerscheinungen lassen sich am besten nach Injection ins Blut beobachten. Die diesbezüglichen Versuche wurden zumeist an Hunden angestellt. Injicirt wurden die Substanzen in eine an der lateralen Seite der Hinterbeine befindliche grössere Hautvene. Die Injection erfolgte sehr langsam, da rasche Injectionen in mehreren Fällen plötzlichen Tod des Versuchsthieres zur Folge hatten. Bei den infolge zu rascher Injection gestorbenen Thieren war das Sectionsresultat fast immer vollständig negativ. In einzelnen Fällen, wo der Tod auch ziemlich plötzlich, aber unter dyspnoischen Erscheinungen erfolgte, fand ich bei der Section recht typische Erstickungssymptome, bestehend in Flüssigbleiben des Blutes, Blutstauung im Herzen und im Bereiche der unteren Hohlvene, zugleich zahlreiche Ecchymosen am Herzen und an der Lungenoberfläche.

Auf Katzen wurde eine merkwürdige Einwirkung der Solvinpräparate constatirt, welche bei den anderen Thieren fehlte. Es traten hier nämlich, auch wenn die Injection noch so subtil und langsam ausgeführt wurde, die Dosis minimal und die Substanzen selbst stark verdünnt waren, fast regelmässig Reizungserscheinungen von Seiten des Nerven- und Muskelsystems auf, die sich in Zuckungen oder Krämpfen äusserten. Letztere hatten zumeist einen tonischen Charakter und traten zuerst in den vorderen und hernach in den hinteren Extremitäten auf. Späterhin erfolgten die Krämpfe gleichzeitig in allen 4 Extremitäten. Auch nachdem die Versuchsthiere losgebunden waren und man die Injectionen unterbrochen hatte, dauerten die Krämpfe noch einige Zeit an. Ausserdem konnte man eine recht gesteigerte Reflexerregbarkeit constatiren, so dass schon kleine mechanische Reize, wie Berührung des Rückens mit dem Finger, Krämpfe hervorriefen. Während der ganzen Zeit der Krämpfe sind die Pupillen ad maximum dilatirt und reagiren nicht auf Licht. Mit dem Schwinden der Krämpfe schwindet auch die Mydriasis.

In einigen Fällen erholten sich die Katzen von diesen Erscheinungen und waren schon am nächsten Tage in nichts von einem gesunden Thiere zu unterscheiden. Trotzdem wurde einmal ein Thier 10 Tage nach der Vergiftung getödtet, um mich vom Zustande der inneren Organe zu überzeugen. Diese zeigten aber weder makro- noch mikroskopisch irgend welche pathologischen Veränderungen.

In den meisten Fällen trat dagegen der Tod unter Zunahme der Erscheinungen und sehr beschleunigter Respiration in kürzester Zeit ein. In solchen Fällen ergab auch die Section keine genügende Erklärung für den Tod. Gewöhnlich fanden sich einige kleine Ecchymosen an der Lunge; sonst zeigte die Lunge aber nichts Abnormes, war eher blutarm als blutreich und durchweg lufthaltig. Auch die übrigen Organe zeigten nichts Pathologisches.

Zu erwähnen wäre nur, dass in allen Fällen, die nicht sofort mit dem Tode abgingen, ausgedehnte Eiterungen an der Injectionsstelle eintraten, selbst wenn dieselbe mit Sublimat behandelt worden war. Diese Versuche wurden mit dem Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs, mit dem von Kirchmann und mit dem Ol. Rapae-Solvin angestellt.

Erwähnung verdient wohl auch folgender Fall (Exp. 9): Einer Katze von 1700,0 g wurde 2,0 g Oleum Rapae-Solvin, gelöst in 8,0 Wasser, langsam im Verlauf von 80 Minuten intravenös injicirt. Schon nach dem zweiten Cc. traten Krämpfe auf und war die Reflexerregbarkeit stark erhöht. Allmählich nahm die Reflexsteigerung wieder ab, die Krämpfe wurden seltener, und es trat Schwund aller willkürlichen und reflectorischen Bewegungen auf. Die Pupillen waren dabei eng. In diesem Zustande wurden Nadelstiche, die die ganze Beinmuskulatur durchsetzten, absolut nicht empfunden. Die Respiration, welche Anfangs etwas dyspnoisch gewesen war, wurde jetzt ruhig. Dieser narkotische Zustand dauerte ca. 15 Minuten, dann erwachte das Thier. Es traten jetzt jedoch abermals Krämpfe und Dyspnöe auf, und nach weiteren 20 Minuten und soeben beendeter Injection erfolgte der Tod des Thieres. Die Section ergab ausser geringem Lungenödem nichts Pathologisches.

Eine Gesammtübersicht über alle Versuche an Katzen bietet

Tabelle IV.

Nummer des Versuchs	Gewicht des Thieres	Absolute Dosis	Dosis pro Kilo	Injectionsdauer	Erscheinungen in vita	Sectionsbefund	Bezeichnung der Präparate
1	1950	2,0	1,02	35 M.	Krämpfe. Tod in 5 Minuten nach beendeter Injection	Negativ	Ricinusöl-Solvin von Kirchmann
2	1900	1,5	0,78	30 „	Krämpfe. Bleibt am Leben. Eiterung an der Injectionsstelle	Section der getödteten Thiere ergibt nichts Pathologisches	
3	2100	2,2	1,04	45 „	Krämpfe. Bleibt am Leben. Eiterungen		
4	1650	1,5	0,90	30 „	Krämpfe. Tod in 10 Minuten	Negativ	
5	1750	1,4	0,80	35 M.	Krämpfe. Tod in 15 Minuten	Negativ	Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs
6	1700	1,5	0,88	45 M.	Krämpfe. Tod in 45 Minuten	Negativ	Rüböl-Solvin von Kirchmann
7	1850	0,6	0,32	40 „	Krämpfe. Bleibt am Leben. Eiterungen		
8	1600	0,5	0,31	40 „	Krämpfe. Bleibt am Leben. Eiterungen		
9	1700	2,0	1,17	80 „	Tod am Schlusse der Injection	Negativ, cf. oben	

Die Zahlen des 2., 3. und 4. Stabes bedeuten Gramme. Die Solvine sind hier nicht auf wasserfreie Substanz umgerechnet. Thut man dies, so ergibt sich, dass bei einer Injectionsdauer von nicht über ½ Stunde die letale Dose der Solvine etwa bei 0,4 g pro Kilogramm liegt; bei langsamerer Injection wurden jedoch von den Katzen noch 0,5 g pro Kilo vertragen; aber ausnahmslos kommt es während der Injection zu Krämpfen. Noch grössere Dosen führen unbedingt zum Tode, und die Lebensdauer berechnet sich dann nur nach Minuten. Der Sectionsbefund ist immer vollständig negativ. Ob man den schnellen Tod durch capillare Embolien erklären kann, was übrigens beim völligen Mangel von Lungenerscheinungen etwas gewagt erscheint, oder auf specifische Giftwirkung, in Form einer angeblichen Reizung der nervösen Centralorgane, die schliesslich in Lähmung übergeht, zurückführen soll, ist schwer zu entscheiden. Möglich, dass beide Momente hier mitspielen. Gerade dieses rasche Absterben der Katzen bei völligem Mangel pathologisch-anatomisch nachweisbarer Veränderungen zwang mich aber, die Untersuchungen über die Einwirkung der Solvine auch auf andere Thiere auszudehnen.

Bei Hunden habe ich niemals Erscheinungen auftreten sehen, die den soeben beschriebenen entsprachen. Wenn auch einige Mal der Tod des Versuchsthieres auf dem Operationstische erfolgte, so fand man doch immer, wie schon erwähnt, typische Lungenerscheinungen, die den Tod dann bei der relativen Dickflüssigkeit der injicirten Flüssigkeiten rein mechanisch erklären liessen. Krämpfe habe ich bei Hunden niemals auftreten sehen.

Während der intravenösen Injection oder sehr bald nach derselben trat bei allen Versuchsthieren, sowohl bei Hunden als Katzen, eine bedeutend gesteigerte Peristaltik auf, die theils durch die Bauchdecken äusserlich sichtbar wurde, theils sich durch andauerndes Gurren dem Gehör manifestirte. Schliesslich kam es immer zu profusem Kothabgang. Ferner trat Urinentleerung und mehrfaches Erbrechen auf. Respiration und Herzthätigkeit schienen wenigstens bei den Hunden durch die intravenöse Injection gar nicht alterirt zu werden, da weder eine Beschleunigung noch Verlangsamung constatirt werden konnte.

Von den Fesseln befreit, zeigten die Thiere zunächst kaum etwas Pathologisches. In den nächsten Stunden stellte sich dann gewöhnlich grosser Durst ein; die Schnauze der Thiere fühlte sich heiss an; vorgelegte Nahrung blieb unberührt; die Thiere waren für alle Liebkosungen unempfänglich. Dieser Zustand dauerte mehr oder weniger lange an, um dann entweder in völlige Genesung überzugehen, oder unter Zunahme der Erscheinungen und Auftreten von profusen Durchfällen, die in einzelnen Fällen reichliche Blutbeimengungen zeigten, unter starker Abmagerung und hochgradiger Prostration zum Tode zu führen. Aufgefangener Urin zeigte in allen zum Tode führenden Fällen reichlichen Albumingehalt. Blut war nur in wenigen Fällen im Harn nachzuweisen. Mikroskopisch zeigten sich im Harn neben zahlreichen vielgestalteten isolirten Epithelien gut ausgebildete Epithelial-Cylinder.

An der Respiration ist im Verlaufe der Vergiftung, wenn man

von den Katzen absieht, nichts Abnormes zu constatiren, nur gegen das letale Ende hin wird sie frequenter und erschwert.

Ueber die Herzthätigkeit lässt sich wenig Sicheres aussagen. Einige Male wurde wenige Stunden vor dem Verenden des Thieres Arrhythmie der Herzpulsation beobachtet.

Der pathologisch-anatomische Befund bei den mit Tode abgegangenen Vergiftungen durch die vier oben erwähnten Solvinpräparate war im Wesentlichen ein gleicher. Es zeigten sich hierbei nur einige graduelle Unterschiede in der Wirkungsweise. Die schwersten Erscheinungen machte ohne Zweifel das von Müller-Jacobs dargestellte Ricinusöl-Solvin. An Stelle einer allgemeinen Schilderung des Sectionsbefundes mögen einige Versuchsprotokolle die Verhältnisse klar legen, von denen die beiden ersten von Prof. Kobert selbst stammen.

Versuch 1.

Ein ganz gesunder Hund von 17500 g Gewicht erhält früh 10 Uhr in eine kleine Fussvene binnen 1 Stunde 4,0 g Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs, entsprechend 3,01 g wasserfreier Substanz, verdünnt mit 16 ccm Wasser, ohne dass er dabei irgend ein Zeichen von Unruhe oder Schmerz geäussert und ohne dass sich in der Frequenz der Respiration und des Pulses irgend etwas geändert hätte. Losgebunden war das Thier von einem normalen Hunde nicht zu unterscheiden. So blieb der Zustand auch am Nachmittag. Nach 24 Stunden war das Thier jedoch auffallend matt, nach 30 Stunden trat Brechdurchfall ein, der bald blutig wurde und in der 90. Stunde den Tod herbeiführte.

Section. Herz schlaff; Atrioventricularklappen sulzig infiltrirt mit lackfarbenem Blute. Unter dem Endocard aller 4 Höhlen kleine Hämorrhagien.

Lunge in den unteren Lappen blutleer, in den oberen nussgrosse hämorrhagische Herde.

Magenschleimhaut auf der Höhe der Falten im Fundus blutig durchtränkt von dem im Magen enthaltenen reichlichen flüssigen Blute. An vielen Stellen des Fundus finden sich unabhängig von der blutigen Imbibition auch kleine Hämorrhagien in der Substanz der Mucosa.

Ileum auf fast Meterlänge mit blutigem, sehr mucinhaltigem Schleim gefüllt. Mucosa durchweg stark verdickt, so erweicht, dass sie sich auf den leisesten Druck abstreifen lässt, und von zahllosen kleineren und grösseren Ecchymosen durchsetzt, die an vielen Stellen fast confluiren. Mikroskopisch sieht man, dass der Darminhalt aus Epithelzellen, ganzen Epithelfetzen, rothen und weissen Blutkörperchen besteht. Im unteren Theil des Dünndarms werden die Blutaustritte seltener, finden sich aber doch dutzendweise, namentlich dem Verlauf der submucösen Venen entsprechend.

Serosa des Darms überall normal, lässt aber die Mucosa blauroth durchschimmern.

Harnblase enthält eitrigen und blutfreien Harn. Unter und im Gewebe der Mucosa mehrere stecknadelkopfgrosse Blutungen.

In der Nierencorticalis beiderseits einzelne punktförmige frische Eiterherde.

Milz und Leber (makroskopisch) normal.

Mesenterialvenen zum Theil mit kleinen Hämorrhagien besetzt.

Versuch 2.

Ein Hund von 22300 g erhält genau dieselbe Dosis von 4,0 g Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs binnen 1 Stunde intravenös, bleibt 40 Stunden ganz normal, höchstens dass er in der Annahme der Nahrung sehr wählerisch ist. Von diesem Zeitpunkte ab aber wird er schnell matt und bekommt erst Erbrechen, dann auch Durchfall. Das Erbrochene ist Anfangs blutfrei, dann schaumig hellroth und zuletzt schwarzroth. Mit dem Kothe wird nur sub finem Blut entleert. Nach etwa 130 Stunden erfolgt (unbeobachtet) der Tod.

Das Gewicht des Thieres betrug jetzt nur noch 18050 g.

Section. Herz bis auf einige punktförmige Blutaustritte dicht neben und in den Tricuspidalklappen normal.

Lunge zeigt mehrere nussgrosse luftleere Herde, deren Gewebe auf der Schnittfläche vorquillt.

Der Magen enthält 1/2 Liter flüssiges schwarzes Blut; eine noch grössere Menge derselben Flüssigkeit findet sich im Darmkanal.

Von aussen betrachtet sieht der Magen blaugrau aus, indem die schwarze Farbe der Mucosa durchschimmert. Die Serosa selbst ist an einzelnen, mehr als 2 cm im Durchmesser haltenden Stellen ebenfalls von Blutaustritten durchsetzt, welche aber von aussen verlaufenden Gefässchen herstammen.

Magenschleimhaut fast in toto wie schwarzer Sammet aussehend infolge ausgedehntester Flächenblutungen, deren Hämoglobin in Säurehämatin umgewandelt ist. Auf dem Querschnitt sieht man, dass die Schleimhaut enorm stark verdickt und fast in toto schwarz tingirt ist. Auch die Muscularis und Subserosa ist blutig imbibirt.

Duodenum und Jejunum sind mit schwarzem Blute prall gefüllt. Mucosa derselben ebenfalls stark geschwollen, entzündlich erweicht und mit Tausenden von kleineren und grösseren Hämorrhagien durchsetzt.

Im Ileum nehmen die Hämorrhagien an Menge etwas ab, hören aber selbst im Dickdarm nicht auf, sondern finden sich vereinzelt bis zum Anus hin.

Harnblase enthält gelben eiweissreichen Harn; im Gewebe der Blasenwandung sitzen jedoch theils in der Subserosa, theils in der Submucosa einzelne Blutaustritte.

Milz, Leber und Nieren ohne Besonderheiten.

Pancreas von viel rötherer Farbe als normal, scheinbar entzündlich geschwollen.

Mesenterium zeigt an mehreren Stellen Reihen von punktförmigen Blutaustritten.

Im Versuch 1 und 2 betrug die tödtliche Dosis Solvin pro Kilo Hund (auf das wasserfreie Präparat berechnet) 0,1 g, während sie für Katzen über 0,5 g beträgt. Dies ist ein sehr

bemerkenswerther Unterschied dieser beiden sich so nahestehenden Thierspecies. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass bei den Katzen sich keine Darmveränderungen ausbilden, während sie bei Hunden nie fehlen. Umgekehrt zeigen die Katzen auch bei der vorsichtigsten Injection Krämpfe, die Hunde aber nicht.

Die krankhaften Erscheinungen traten bei den Hunden, im schroffsten Gegensatz zu den Katzen, erst nach 24 resp. 40 Stunden auf, der Tod erfolgte unter hochgradiger Prostration und profusen Durchfällen nach 90 resp. 130 Stunden. Der wesentliche Sectionsbefund war eine hämorrhagische Entzündung des ganzen Gastrointestinaltractus[1]) und Erscheinungen einer Blutdissolution. Das langsame Eintreten der Vergiftungssymptome und der Sectionsbefund erinnern sehr an die Sapotoxinvergiftung.

Versuch 3.

Ein Hund von 8500 g erhielt 0,85 g Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs, entsprechend 0,6 g Trockensubstanz, sehr langsam intravenös. Nach ca. 24 Stunden zeigten sich einige krankhafte Erscheinungen, bestehend in Durst, Appetitlosigkeit und Schwäche. Diese Erscheinungen dauerten jedoch nur kurze Zeit an, und bald war der Hund in nichts von einem gesunden Thiere zu unterscheiden. Beobachtet wurde das Thier 14 Tage.

In diesem Falle sehen wir, dass kleinere Dosen des Ricinusöl-Solvin wohl vertragen werden können. Auf das wasserfreie Präparat berechnet, betrug die Dosis hier 0,07 g pro Kilo Thier.

Dem Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs steht an Giftigkeit das Oelsäure-Solvin am nächsten, welches in grösseren Dosen Erscheinungen bedingte, die in nichts von den vorigen zu unterscheiden waren. Dieses Factum war für uns von der grössten Bedeutung, da uns der Vorwurf gemacht werden konnte, die intensive Giftigkeit des Müller-Jacobs'schen Solvins beruhe nicht auf einer specifischen Solvinwirkung, sondern könne trotz der Arsenabwesenheit theilweise in noch unbekannten Verunreinigungen des erwähnten Präparates ihren Grund haben. Diesem Einwande wird aber mit diesen Befunden, wo wir mit chemisch reinen Präparaten arbeiteten, ohne weiteres der Boden entzogen.

Trotzdem unterliessen wir es nicht, auch alle Kirchmann'schen Präparate auf einen eventuellen Arsengehalt zu untersuchen, da derselbe zu den häufigsten Verunreinigungen der zur Herstellung der Solvine nothwendigen Schwefelsäure gehört. Mit chemisch reinen Reagentien angestellte Untersuchungen zeigten, dass alle von uns benutzten Präparate so gut wie arsenfrei waren.

Da man ferner im Ricinusöl-Solvin als Verunreinigung wohl auch ricinolsaures Natron supponiren musste, so habe ich auch damit einige Thierversuche angestellt, über deren Resultate ich anhangsweise

[1]) Da der Verdacht entstehen konnte, das Präparat könne etwa viel Arsenik enthalten haben, wurde das Präparat besonders auf metallische Gifte untersucht, aber davon frei gefunden.

berichten will. Hier möge nur vorausgeschickt werden, dass das ricinolsaure Natron in solchen Dosen, in welchen es im Solvin enthalten sein kann, kaum eine sichtbare Aenderung im Vergiftungsbilde des Solvin herbeizuführen im Stande ist.

Was die mit dem Oelsäure-Solvin gemachten Versuche angeht, so mögen hier folgende Platz finden.

Versuch 4.

Hund von 12100 g erhält 6,0 g Oelsäure-Solvin intravenös (0,5 pro Kilo, entsprechend 0,18 wasserfreie Substanz). Während der Injection Erbrechen, Kothabgang. In den nächsten Stunden grosser Durst, Schwächegefühl, Durchfall, der jedoch erst gegen das Ende hin blutig wird. Im Urin ist Eiweiss nachzuweisen. Tod nach 3 Tagen.

Section. Mässige Eiterung an der Injectionsstelle. Nach Eröffnung der Bauchhöhle sehen die Darmschlingen dunkelviolett roth aus. In der Bauchhöhle selbst keine freie Flüssigkeit.

Magenschleimhaut zeigt eine dunkelrothe Färbung. Den Inhalt des Magens bilden schwärzliche Massen (umgewandeltes Blut) in reichlicher Menge.

Duodenum zeigt hochrothe Injection, Trübung und Schwellung der Schleimhaut.

Jejunum und Ileum innen stark dunkelroth gefärbt; Ecchymosen unter der Schleimhaut; der Inhalt zeigt ähnliche Beschaffenheit wie der des Magens.

Im Dickdarm flüssiger Koth, der auch röthlich tingirt ist. Schleimhaut hochroth.

Nieren stark hyperämisch. Mikroskopisch bieten sie Zeichen einer acuten parenchymatösen Nephritis.

In der Milz, die sehr blutreich ist, lässt sich durch mikrochemische Reactionen ein stark vermehrter Eisengehalt nachweisen, wodurch die schon S. 17 besprochene Zerstörung rother Blutkörperchen noch plausibler wird.

Leber blutreich, ebenfalls recht eisenhaltig.

Lungen zeigen einige Ecchymosen und kleinere blutleere Stellen.

Herz in Diastole; einige Ecchymosen unter dem Endocard. Im rechten Ventrikel einige Gerinnsel; ebenso im Vorhof.

Versuch 5.

Hund von 5100 g erhält 5,1 g Oelsäure-Solvin intravenös, entsprechend 0,37 g wasserfreie Substanz pro Kilo. Während der Injection Erbrechen, Kothentleerung, Urinentleerung nicht blutig. Schon gleich nach der Injection hochgradige Schwäche, das Thier liegt auf der Seite. Nach einigen Stunden entleert sich ein blutiger Urin, bald auch blutiger Durchfall. Nach 26 Stunden erfolgt der Tod.

Section ergibt dieselben Resultate wie oben, nur dass sich in der Harnblase blutiger Urin findet.

Versuch 6.

Hund von 8500 g erhält 5,1 g Oelsäure-Solvin intravenös (0,6 resp. 0,22 pro Kilo). Erbrechen während der Injection. Hund bleibt gesund. Kein Eiweiss im Urin. Beobachtungsdauer 10 Tage. Geringe Eiterung an der Injectionsstelle.

Versuch 7.

Hund von 5000 g erhält 2,0 g Oelsäure-Solvin intravenös (0,4 resp. 0,148 pro Kilo). Während der Injection Defäcation und Erbrechen. Nach beendigter Injection ist der Hund munter und bleibt es auch während der ganzen Zeit der Beobachtung, die sich durch 9 Tage hinzieht.

Vom Oelsäure-Solvin wäre also zu sagen, dass kleinere Dosen von 0,14 g des Präparates pro Kilo Thier unbeschadet vertragen werden. Einmal wurde sogar eine Dosis von 0,22 pro Kilo gut vertragen, obgleich in einem anderen Falle eine Dosis von 0,18 pro Kilo schon in 3 Tagen tödtlich wirkte. Eine grössere Dosis von 0,37 pro Kilo tödtete schon im Verlaufe von 36 Stunden. Die Erscheinungen während und nach der Injection und die pathologisch-anatomischen Befunde bei den Sectionen waren dieselben wie beim Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs, nur dass der Tod im Allgemeinen bei den Vergiftungen mit dem Oelsäure-Solvin in kürzerer Zeit eintrat.

Was die Versuche mit dem Ricinusöl-Solvin von Kirchmann angeht, so waren die bei den diesbezüglichen Vergiftungen auftretenden Erscheinungen kaum in etwas von den soeben beschriebenen zu unterscheiden, sowohl was die Allgemeinerscheinungen, als was das Sectionsresultat betrifft. Nur zeigte sich, dass etwas grössere Dosen dieses Präparats, als bei den bisher untersuchten, ohne Reaction vertragen wurden.

Versuch 8.

Einem Hunde von 7800 g werden 4,0 g Ricinusöl-Solvin Kirchmann intravenös beigebracht (0,5 resp. 0,27 pro Kilo). Während der Injection Erbrechen, Defäcation, Urinentleerung. Nach der Injection ist der Hund matt. Nach einigen Stunden treten Durchfälle auf, die bald Blutbeimengungen aufweisen. Erbrechen ist dabei nicht vorhanden. Unter Zunahme der Mattigkeit erfolgt nach 24 Stunden der Tod.

Section. In der Bauchhöhle reichliche Mengen hämorrhagischer Flüssigkeit, aber ohne Blutkörperchen (lackfarben). Alle Därme sehen von aussen dunkelroth aus. Darmmesenterium an einzelnen Stellen mit lackfarbigem Blute imbibirt. Mesenterialdrüsen vergrössert, dunkelroth verfärbt.

Harnblase leer, aber ihre Schleimhaut nicht weiss wie beim normalen Thiere, sondern intensiv roth, namentlich am Fundus und am Blasenhals.

Magendarmkanal von der Cardia bis zum Anus mit reichlichen Mengen eines rothschwarzen Breies gefüllt, der sich als Gemisch

von abgestossenen Epithelfetzen der Mucosa, Blut und sehr viel Mucin erweist. Nahrungsreste sind nur spärlich darin.

Magenschleimhaut statt weiss tief dunkelroth, fast schwarz (hämatinfarbig), nur die Pyloruspartie blasser. Dicht hinter dem Pylorus beginnt von Neuem, und zwar ganz scharfrandig sich vom weissen Pylorus abhebend, dieselbe Entzündung, nur ist hier die Farbe nicht schwarz, sondern dunkelroth. Mucosa stark verdickt, gelockert; Submucosa ödematös, ebenso die Subserosa. Die Entzündung betrifft etwa 25—28 cm des Darms, dann lässt sie nach und hört, je weiter nach unten, desto mehr auf, während der Darm auch hier mit dem rothen Brei noch vollgepfropft ist. Dickdarm nur wenig entzündet.

Niere auf dem Querschnitt dunkelblutroth, selbst in der Marksubstanz, die sonst ja weiss ist.

Leber und Milz blutreich.

In der Lunge einzelne Hämorrhagien ins Gewebe und unter den Pleuraüberzug.

Herz von aussen normal. Beim Aufschneiden erweisen sich sämmtliche Klappen, namentlich aber die Mitralis, ödematös-hämorrhagisch durchfeuchtet und dadurch verdickt.

Gallenblasenwandung stark verdickt durch Einlagerung einer lackfarbigen rothen Oedemflüssigkeit. Galle durch Blutbeimischung deutlich roth.

Versuch 9.

Hund von 8200 g erhält 4,1 g Ricinusöl-Solvin Kirchmann intravenös (0,5 resp. 0,26 g pro Kilo). Während der Injection Erbrechen und Kothentleerung. Nach der Injection ist der Hund munter, wird aber nach 10 Stunden matt, verweigert die Annahme von Nahrung, zeigt aber grossen Durst. Auftreten blutiger Durchfälle. Kein Erbrechen. Tod erfolgt nach 48 Stunden.

Section bietet im Wesentlichen denselben Befund, wie er soeben in Versuch 8 geschildert worden.

Versuch 10.

Hund von 10 Kilo erhält 3,0 g Ricinusöl-Solvin Kirchmann intravenös (0,3 resp. 0,16 pro Kilo Thier). Während der Injection Erbrechen. Nach der Injection ist der Hund einige Stunden matt und zeigt grossen Durst, erholt sich aber bald und bietet während einer durch 15 Tage fortgesetzten Beobachtung nichts Krankhaftes.

Versuch 11.

Hund von 8450 g erhält 3,4 g Ricinusöl-Solvin Kirchmann in eine Fussvene (0,4 resp. 0,20 pro Kilo Thier). Erbrechen, Kothabgang bei der Injection. Nach der Injection ist der Hund munter und bleibt es auch. Beobachtungsdauer 14 Tage.

Nach diesen Beobachtungen werden von Hunden 0,16, ja selbst 0,20 g des wasserfreien Ricinusöl-Solvins Kirchmann pro Kilo Thier unbeschadet vertragen, während Dosen von 0,26 g pro Kilo

den Tod verursachten, der einmal schon nach 24 Stunden, in einem anderen Falle nach 48 Stunden eintrat.

Während nach den bisherigen Versuchen mit intravenöser Beibringung der Substanzen das Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs, das von Kirchmann und das Oelsäure-Solvin, sowohl was die Allgemeinerscheinungen, als was den Sectionsbefund angeht, wesentlich die gleichen Giftwirkungen entfalten, bietet das Rüböl-Solvin lange nicht so intensive Veränderungen. Es werden von diesem Präparate Dosen unbeschadet vertragen, die bei den andern schon intensiv giftig, ja selbst letal wirken können. Durch den verschiedenen Wassergehalt der Präparate lässt sich dieses Factum nicht erklären; es muss sich um eine specifisch schwächere Giftwirkung handeln.

Versuch 12.

Hund von 9100 g erhält 7,5 g Ol. Rapae-Solvin intravenös (0,8 resp. 0,46 pro Kilo Thier). Erbrechen, Kothentleerung bei der Injection. Nach beendeter Injection ist der Hund etwas matt, zeigt grossen Durst, verweigert vorgelegte Nahrung. Nach 6 Stunden treten Durchfälle auf, die ohne Blutbeimengungen sind und auch bis zum Tode, der nach 50 Stunden erfolgt, keine solche zeigen.

Section. Darmschlingen sehen von aussen nur wenig geröthet aus. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit.

Magen zeigt eine hochrothe Schleimhaut, die recht bedeutend geschwellt ist. Mageninhalt bilden normale Speisereste ohne Blut.

Duodenum, Jejunum und Ileum zeigen hochrothe Gefässinjection, Trübung und Schwellung der Schleimhaut; Inhalt nicht blutig.

Dickdarm relativ wenig roth; flüssiger, nicht blutiger Koth in demselben.

Leber und Milz blutreich.

Nieren zeigen eine dunkelrothe Marksubstanz; mikroskopisch bieten sich Zeichen einer acuten parenchymatösen Nephritis.

Herz in Diastole, Blut in beiden Hälften flüssig. Herzklappen zeigen Imbibitionserscheinungen.

Lungen zeigen einige subpleurale Ecchymosen, sonst nichts Pathologisches.

Versuch 13.

Hund von 12050 g erhält 8,4 Rüböl-Solvin in eine Fussvene (0,72 resp. 0,4 pro Kilo). Erbrechen, Koth- und Urinentleerung. Grosse Schwäche nach der Injection; das Thier liegt auf der Seite, erholt sich nach einigen Stunden, wird aber nach 10 Stunden wieder matt. Grosser Durst. Eiweiss im Urin. Durchfälle treten auf, unter hochgradiger Prostration erfolgt am fünften Tage der Tod.

Durchfälle zeigen in der ganzen Zeit keine Blutbeimengungen.

Die Section bot genau denselben Befund wie im Versuch 12, weshalb ich von einer Schilderung abstehe.

Versuch 14.

Hund von 7200 g erhält 5,0 g Ol. Rapae-Solvin intravenös (0,7 resp. 0,39 pro Kilo Thier). Beobachtungsdauer 14 Tage. Nichts Krankhaftes am Thiere wahrnehmbar.

Versuch 15.

Hund von 8100 g erhält 4,9 g Rüböl-Solvin intravenös (0,6 resp. 0,34 pro Kilo Thier). Das Thier bleibt 10 Tage in Beobachtung und zeigt in der ganzen Zeit keinerlei krankhafte Erscheinungen.

Vom Rüböl-Solvin werden also noch grössere Mengen vertragen als von den drei anderen untersuchten Solvinpräparaten. 0,34, selbst 0,39 g pro Kilo Thier liessen trotz 14-tägiger Beobachtungszeit nichts Krankhaftes an den Thieren constatiren. Eine Dosis von 0,4 pro Kilo tödtete einen Hund in 5 Tagen, eine solche von 0,46 in 10 Stunden.

Die auch bei diesen Versuchen beobachtete Entzündung des Gastrointestinaltractus war eine sehr geringe im Verhältnisse zu der durch die anderen Solvinpräparate hervorgebrachten. Dementsprechend war auch im Verlaufe der Vergiftung nie blutiger Durchfall aufgetreten.

Fassen wir noch einmal kurz die pathologisch-anatomischen Befunde bei den durch intravenöse Beibringung der Solvinpräparate hervorgebrachten Vergiftungen zusammen, so ergibt sich Folgendes:

Alle vier Solvinpräparate machen an Hunden eine Entzündung des Gastrointestinaltractus, die nur beim Rüböl-Solvin eine leichte, bei den anderen aber eine schwere hämorrhagische ist. Zugleich veranlassen alle Präparate eine mehr oder minder hochgradige Blutdissolution. Die Nieren zeigen mikroskopisch die Erscheinungen einer acuten parenchymatösen Nephritis. Die Milz zeigt einen vermehrten Blutgehalt, in einem Falle wurde ein sehr vermehrter Eisengehalt constatirt, wohl durch den Untergang zahlreicher rother Blutkörperchen bedingt. Die Leber ist blutreich, bietet mikroskopisch nichts Auffälliges; nur war in einem Falle der Eisengehalt nach mikrochemischer Schätzung ebenfalls vermehrt.

In den Lungen finden sich manchmal luftleere Stellen im Gewebe und einzelne Ecchymosen. Das Herz steht gewöhnlich in Diastole und ist meist durch flüssiges, theilweise lackfarbenes Blut ausgedehnt, welches auch die Klappen imbibirt.

In der Giftigkeit für Hunde folgen aufeinander absteigend:

1. Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs,	von dem	0,075 g	wasserfreie Substanz pro Kilo Thier noch eben vertragen wurde.
2. Oelsäure-Solvin von Kirchmann,	„ „	0,140 g	
3. Ricinusöl-Solvin von Kirchmann,	„ „	0,210 g	
4. Rüböl-Solvin von Kirchmann,	„ „	0,390 g	

IV. Wirkung der Solvinpräparate auf den Blutdruck.

Schon früher, bei Gelegenheit der Versuche mit intravenösen Injectionen an Hunden wurde ausgeführt, dass wenigstens bei dieser Thierspecies weder am Pulse, noch an der Respiration sich äusserlich sichtbare Alterationen nachweisen liessen. Nichtsdestoweniger wurde dieser Punkt noch in besonderen Versuchen genauer geprüft. Dabei liess sich weder durch kleine noch grössere Solvindosen irgend eine Einwirkung auf das vasomotorische oder das Respirationscentrum constatiren. Puls, Blutdruck und Respiration wurden durch intravenöse Injection von Oelsäure-Solvin während der ganzen Beobachtungszeit von fast einer Stunde in keiner Weise beeinflusst.

Tabelle V zu Versuch 16.

Zeit	Menge der Injection	Nr. der Injection	Puls	Blutdruck	Respiration	Bemerkungen
11 h. 46 m.	—		150	ca. 140	20	Thier zeigt keine Allgemeinsymptome
47 „	—		140	„ 136		
48 „	—		134	„ 130		
49 „	—		140	„ 140		
50 „	—		136	„ 150		
51 „	—		138	„ 148	20	
53 „	1,4	1	140	„ 150		
54 „	—		140	„ 150		
56 „	—		140	130—150		
12 h. — „	1,4	2	138	140—150	20	
2 „	—		142	140—150		
3 „	—		146	140—150		
6 „	1,4	3	146	140—150		
8 „	—		136	140—150	22	
9 „	—		144	150—156		
12 „	1,4	4	146	136—142		
14 „	—		146	140—144		
15 „	—		144	140—144		
16 „	1,4	5	140	140—144		
18 „	—		146	136—140	20	
20 „	1,4	6	148	140—144		
21 „	—		144	140—146		
23 „	1,4	7	144	130—142	20	
24 „	—		140	140—144		
25 „	—		138	136—140	22	
27 „	1,4	8	140	136—142		
30 „	—		140	136—140	20	
32 „	0,8	9	140	136—142		
33 „	—		140	136—140	20	

Der Versuch wurde in der gewöhnlichen Weise gemacht, dass die rechte Carotis eines Hundes (11500 g schwer) freigelegt und eine

Canüle eingeführt wurde, welche durch eine mit einem Gemisch aus Natriumbicarbonat- und Natriumcarbonatlösung gefüllte Bleiröhre mit einem Quecksilber-Manometer in Verbindung stand. Die Schwankungen im Blutdruck wurden an einer Scala abgelesen und beziehen sich auf mm Quecksilber. In die gleichfalls freigelegte Vena jugularis dextra wurde in verschiedenen Zwischenräumen Oelsäure-Solvin (62,82 % Wasser enthaltend), im Ganzen 12,0 g = 4,46 des wasserfreien Präparates, injicirt.

Der Hund wird, nachdem die Canülen entfernt und die Wunden vernäht worden sind, weiter beobachtet. Zunächst erscheint er noch ziemlich normal; aber schon in den nächsten Stunden stellt sich hochgradige Mattigkeit ein, es treten Durchfälle auf, die aber nicht blutig sind. Die Section ergibt einen Befund, der im Wesentlichen mit dem im Versuche 4 und 5 beschriebenen übereinstimmt. Es fehlte nur der blutige Inhalt im Gastrointestinaltractus.

Den Solvinpräparaten kommt somit selbst in tödtlichen Dosen bei Hunden keine unmittelbare Einwirkung auf das vasomotorische Centrum oder die peripheren Vasomotoren zu, obwohl später sich die hochgradigsten vasomotorischen Störungen einstellen. Dies erinnert ausserordentlich an die Vergiftung mit Quillajasäure, Sapotoxin etc., wo ganz derselbe Fall vorliegt.

V. Wirkung der Solvinpräparate bei localer Application.

1. Wirkung auf die Schleimhaut des Auges und Mundes.

Gelegentlich der Eigenschaften der Solvinpräparate wurde schon erwähnt, dass denselben auch in verdünnten Lösungen ein recht unangenehmer, bitterer, zusammenziehender, kratzender Geschmack zukommt, der einige Minuten anhält und zu lebhaftem Räuspern und Speien Veranlassung gibt. Dies ähnelt im hohen Grade dem Verhalten der Stoffe der Sapotoxingruppe. Alle 4 Solvinpräparate zeigen darin gleiche Eigenschaften, was ich durch Versuche an mir selbst bestätigen kann. Ob man sie wie die Quillajarinde in dieser Richtung therapeutisch verwerthen kann, wurde nicht untersucht.

Werden einige Tropfen einer concentrirten Solvinlösung in den Conjunctivalsack eines Thieres (Katze) gebracht, so wurden die Lider sofort spontan geschlossen, und zugleich tritt durch den sensiblen Reiz eine Veränderung der Pupille ein, die jedoch nur vorübergehend ist. In den nächsten Stunden producirt die Conjunctiva ein reichliches wässriges Secret. Die Schleimhaut der Conjunctiva zeigt eine gleichmässige Röthung, die immer mehr an Intensität zunimmt. Bald tritt eine Schwellung der Conjunctiva ein, so dass die Thiere die Augen geschlossen halten. Aus der Lidspalte quillt ein reichliches Secret hervor, welches Anfangs dünnflüssig, später aber gelblich trübe ist und einzelne Flocken enthält, und schliesslich rein eiterig wird. Das Oeffnen der Lidspalte gelingt nur schwer. Nach Abspülen des Secrets überzeugt man sich, dass auch die Hornhaut in Form oberflächlicher Epithelverluste mit afficirt ist. Die Pupille ist dabei eng

und reagirt nicht. Das ganze Verhalten ähnelt auffallend dem nach Einträufelung von quillajasaurem Natron.

Natürlich zeigt die andere Conjunctiva, auf welche kein Solvin eingewirkt hatte, ein ganz normales Verhalten.

Genauere Studien über den Verlauf dieser Conjunctivalaffection sind nicht angestellt worden. Immerhin muss die Möglichkeit, dass es auch wie bei der Quillajasäure zur Ausbildung wirklicher Leukome kommen kann, nicht in Abrede gestellt werden. Diese Versuche sind mit dem Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs in Substanz (24,7 % Wasser enthaltend) und einer ca. 20 %igen Lösung des Ricinusöl-Solvin Kirchmann angestellt worden. Dass den anderen Präparaten dieselben Wirkungen zukommen, glaube ich wohl annehmen zu können.

Stark verdünnte Lösungen aller Präparate machen nur eine kurzdauernde Hyperämie, ohne dass es zu einer eigentlichen eiterigen Conjunctivitis kommt.

Werden Stückchen der Rachenschleimhaut von Fröschen, deren Zellen Flimmerbewegungen zeigen, mit 1—2 %igen Solvinlösungen zusammengebracht und unter dem Mikroskop beobachtet, so findet man, dass die Flimmerbewegungen sehr bald verlangsamt werden und nach 15 resp. 8 Minuten schliesslich ganz aufhören, und dass auch nach Abspülung mit physiol. Kochsalzlösung keine Erholung eintritt. In physiol. Kochsalzlösung ohne Solvin liegend, zeigten Flimmerzellen durch mehrere Stunden die lebhaftesten Bewegungen. In dieser Beziehung gleicht also Solvin nach Wagner[1]) dem Sublimat, Phenol, der Quillajasäure und dem Chininum muriaticum, welche alle die Flimmerbewegung schnell aufheben. Die Solvine sind danach für die Schleimhäute und deren isolirte Zellen Protoplasmagifte.

2. Wirkung bei stomachaler Application.

Da Injectionen der Solvinpräparate direct ins Blut lebhafte Vergiftungserscheinungen hervorriefen, lag es nahe, ähnliche Erscheinungen auch nach Injectionen in den Magen zu vermuthen. Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass die verschiedenen Präparate immer im Verhältnisse 1 : 4 in Wasser gelöst, mit Hülfe einer Schlundsonde den Thieren in den Magen gebracht wurden.

Versuch 17.

Ein Hund von 7500 g erhält 2,0 g wasserhaltiges Ricinus-Solvin Müller-Jacobs in den Magen per Schlundsonde. Der Hund bleibt munter, kein Erbrechen, kein Durchfall, auch sonst keine Allgemeinerscheinungen in den nächsten Tagen nachzuweisen.

Derselbe Hund erhält nach einigen Tagen 10,0 g desselben Ricinus-Solvins in den Magen. Erbrechen sofort nach der Injection. Nach demselben ist der Hund munter, frisst mit gutem Appetit.

---

[1]) Wagner, P., Beitrag zur Toxicologie des aus den Knollen von Aconitum Napellus dargestellten reinen Alkaloids Aconitum crystallisatum purum und seiner Zersetzungsproducte. Inaug.-Diss. Dorpat 1887.

Auch mehrere Male hinter einander in 1/2stündigen Pausen gegebene Mengen von 2,0 g Ol. Ricini-Solvin Müller-Jacobs rufen, nachdem ca. 8,0 in den Magen injicirt worden sind, Erbrechen hervor. Sonst keine krankhaften Erscheinungen in den nächsten Tagen sichtbar.

Versuch 18.

Ein Kaninchen von 2500 g erhält 2,5 g von demselben Ricinus-Solvin in den Magen. Kein Durchfall, keine Allgemeinerscheinungen. Dasselbe Thier erhält nach einigen Tagen 15,0 von demselben Ricinus-Solvin Müller-Jacobs innerhalb einiger Stunden in den Magen. Nach ca. 5 Stunden ist das Thier deutlich unwohl, frisst nicht, verkriecht sich in einen stillen Winkel. Zugleich Auftreten von Durchfällen, doch ohne Blutbeimengungen. Die Respiration und die Herzthätigkeit wird sehr beschleunigt, und unter hochgradiger Mattigkeit erfolgt der Tod nach 30 Stunden.

Die sofort ausgeführte Section ergibt, dass die Därme schon äusserlich stark geröthet sind. Nach Aufschneiden des Magens erscheint dessen Schleimhaut im Bereiche der Cardia stark geröthet, geschwellt, trübe und lässt sich an einzelnen Stellen ohne Weiteres in grossen Stücken ablösen. An einigen Stellen finden sich im Magen kleine, etwa linsengrosse dunkle Ulcerationen (wahrscheinlich älteren Datums).

Dünndarm in toto stark geröthet, Schleimhaut geschwellt, trübe, zeigt starke Gefässinjection bis in die feinsten Verzweigungen hinein. Keine Ecchymosen. Inhalt des Dünndarms flüssiger, nicht blutiger Koth. Dickdarm stark von flüssigen Massen ausgedehnt. Stärkere Gefässinjection nur auf der Höhe der Falten.

Leber, Nieren, Milz blutreich.

Lungen und Herz normal, im letzteren rechts einige Blutgerinnsel.

Versuch 19.

Ein Kaninchen von 1300 g erhält Morgens 7,7 g von demselben Ricinus-Solvin Müller-Jacobs in den Magen. Nach der Injection ist das Thier munter und bleibt es auch bis zum nächsten Tage (24 Stunden), wo es abermals 7,5 g erhält. Ungefähr 2 Stunden darauf tritt Durchfall auf, das Thier wird sehr matt, liegt auf der Seite und nach 36 Stunden erfolgt der Tod.

Die **Section** ergibt im Allgemeinen denselben Befund wie im Versuch 18, nur fehlen die Ulcerationen im Magen.

Versuch 20.

Kaninchen von 1200 g erhält 1,5 Ricinusöl-Solvin Kirchmann (wasserhaltiges) in den Magen und bleibt bei einer durch 6 Tage fortgesetzten Beobachtung gesund. Am 7. Tage erhält dasselbe Thier 5,0 derselben Substanz in den Magen. Bald nach der Injection wird das Thier matt, bekommt profuse Durchfälle, unter denen nach 15 Stunden der Tod erfolgt.

Section. Dünndärme in toto stark geröthet, der Dickdarm nur

in seinem oberen Theile. Beim Aufschneiden des Magens zeigt derselbe dickbreiigen Inhalt, die Schleimhaut erscheint im Bereiche des Pylorus blass, im Bereiche der Cardia stark geröthet, geschwellt, getrübt; keine Ecchymosen, keine Ulcera.

Beim Aufschneiden des Dünndarms zeigt derselbe reichlichen flüssigen, nicht blutig gefärbten Koth. Die Gefässe der Schleimhaut sind bis in die feineren und feinsten Verzweigungen stark injicirt. Keine Ecchymosen. Im oberen Theile des Dickdarms stärkere Gefässfüllung; flüssiger Koth in demselben, ohne Blut.

Leber, Milz, Nieren blutreich.

Herz in Diastole, enthält beiderseits einzelne Gerinnsel.

Lungen zeigen nichts Pathologisches.

Versuch 21.

Kaninchen, 2100 g schwer, erhält Morgens 5,0 Ricinus-Solvin Kirchmann in den Magen. Nach der Injection ist das Thier munter und bleibt es auch den Tag über. Am Abend erhält es abermals 5,0 Substanz in den Magen. Im Verlaufe der Nacht stellen sich Durchfälle ein (nicht blutig). Kurz vor dem Tode ist die Athmung sehr beschleunigt, wird aber dann in der Weise verändert, dass auf 12—13 oberflächliche Inspirationen und Exspirationen eine tiefe Inspiration folgt. Dieses Athmen hielt ungefähr 1 Stunde an. Das Thier lebte im Ganzen 36 Stunden.

Die **Section** bot genau den gleichen Befund wie im vorigen Versuche.

Versuch 22.

Ein Kaninchen von 1900 g erhält Morgens 5,0 wasserhaltiges Rüböl-Solvin in den Magen. Das Thier zeigt im Verlauf des ganzen Tages nichts Krankhaftes. Am nächsten Tage wurden abermals 5,0 in den Magen gebracht. Auch diese Dosis wurde ohne eine Reaction ertragen. Am 3. Tage erhielt das Thier zum 3. Male 5,0 derselben Substanz in den Magen. Das Thier bleibt 11 Tage in Beobachtung und zeigt in der ganzen Zeit keine pathologischen Erscheinungen.

Versuch 23.

Hase von 1400 g erhält 5,0 von demselben Rüböl-Solvin in den Magen. Schon nach 2 Stunden treten Durchfälle auf, die bis zum Tode, der nach 10 Stunden erfolgt, andauern.

Section. Magen und Darm zeigen schon äusserlich starke Gefässinjection. Peritoneum parietale stark roth gefärbt (Gefässinjection). Magenschleimhaut blutroth, stellenweise in grösseren Stücken sich ablösend.

Dünndarm zeigt schwächere Gefässinjection als der Magen. Inhalt des ganzen Darmes flüssig.

Dickdarm zeigt nichts Abnormes.

Leber, Milz, Nieren blutleer.

An Herz und Lungen findet sich nichts Auffälliges.

Versuch 24.

Kaninchen von 1800 g erhält 2,0 wasserhaltiges Oelsäure-Solvin in den Magen. Nach der Injection ist das Thier munter und bleibt es auch in den nächsten Tagen. Nach einigen Tagen erhält dasselbe Thier 4,7 von demselben Oelsäure-Solvin in den Magen. Schon nach 2 Stunden stellen sich Durchfälle ein und nach 12 Stunden erfolgt unter hochgradiger Schwäche und Mattigkeit der Tod.

Section. Magenschleimhaut im Bereiche der Cardia lebhaft entzündet. Mesenterialgefässe stark gefüllt bis in die feinsten Verzweigungen. Dünndarmschleimhaut zeigt nur schwache Gefässinjection, nach unten zu abnehmend. Darminhalt in Dünn- und Dickdarm flüssig. Leber, Nieren, Milz blutreich.

An den Lungen und am Herzen nichts Besonderes.

Versuch 25.

Ein Hase von 2100 g erhält im Verlaufe von 4 Tagen 15,2 g von demselben Oelsäure-Solvin (3,8 pro die) in den Magen. Erst am 4. Tage stellen sich Durchfälle ein. Der Tod erfolgt am 7. Tage.

Section. Befund stimmt ganz genau mit dem soeben geschilderten überein.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass von Hunden per os von den Solvinpräparaten kleine Dosen ganz ohne Reaction vertragen werden, grössere Dosen von 1,0 g wasserfreie Substanz pro Kilo Thier rufen regelmässig Erbrechen hervor, bleiben aber im Uebrigen wirkungslos. Das Erbrechen ist wohl rein reflectorisch durch die von dem Gift bedingte Reizung der sensiblen Magennerven durch die Substanzen bedingt. Verdünnung der Substanz mit Wasser beseitigt es nicht.

Versuche an Thieren, die naturgemäss nicht erbrechen können, d.h. an Kaninchen und Hasen, liessen dagegen bei der Application per os schwere Allgemeinerscheinungen wahrnehmen.

In kleinen Dosen von ca. 0,5 wasserfreier Substanz pro Kilo Thier rufen die Solvinpräparate an Hasen und Kaninchen keinerlei Störungen im Wohlbefinden der Thiere hervor (Versuche 18, 20, 22 und 24). Vom Rüböl-Solvin wurden sogar in einem Falle von einem kräftigen Kaninchen 3 Tage hinter einander gereichte Dosen von 1,3 g wasserfrei gerechnete Substanz pro Kilo Thier ohne Reaction vertragen (Versuch 22). Das Thier blieb munter und frass mit gewöhnlichem Appetit.

Grössere Dosen, die übrigens bei den einzelnen Präparaten verschieden gross ausfielen, gaben zu schweren Allgemeinerscheinungen Veranlassung.

Die krankhaften Erscheinungen waren bei allen Thieren die gleichen. Nur in den ersten Stunden zeigten die Thiere nichts Pathologisches, sondern hüpften munter im Zimmer umher. Dann stellte sich Mattigkeit ein, die Thiere verkrochen sich in einen stillen Winkel. Zugleich traten profuse Diarrhöen auf, die jedoch niemals blutige Beimengungen zeigten. Unter Zunahme dieser Erscheinungen trat

dann unter hochgradiger Prostration der Tod ein. 1 Mal wurde vor dem Tode eines Kaninchens eine merkwürdige Alteration der Respiration beobachtet, die eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Cheyne-Stokes'schen Respirationsphänomen hatte (Versuch 21). Trotzdem ich bei den übrigen Versuchen darauf achtete, wurde obige Erscheinung nicht wieder constatirt.

Was die Giftigkeit der einzelnen Präparate anlangt, so scheint der Füllungszustand des Magens von grösstem Einflusse zu sein. Wenigstens kann ich mir es nur so erklären, dass, auf wasserfreie Substanzen berechnet, beim Oelsäure-Solvin einmal 0,9 pro Kilo in 12 Stunden, ein anderes Mal aber 2,7 pro Kilo erst in 7 Tagen letal wirkten. Derselbe Factor erklärt, dass vom Kirchmann'schen Ricinus-Solvin 2,2 pro Kilo in 15 Stunden, 2,5 pro Kilo aber erst in 36 Stunden tödteten, und vom Müller-Jacobs'schen 4,5 pro Kilo in 30 Stunden und 8,2 pro Kilo erst in 36 Stunden. Er macht es endlich auch verständlich, dass vom Rüböl-Solvin 2,7 pro Kilo, innerhalb 3 Tagen beigebracht, gar keine Wirkung hatten, während 1,3 g binnen 10 Stunden den Tod herbeiführten. Wir wissen ganz Aehnliches von den Saponinsubstanzen, z. B. vom Kornradengift, welches einmal in sehr grosser Dose vertragen wird, ein anderes Mal aber in viel kleinerer unsere Hausthiere tödtet. Wahrscheinlich spielen auch zufällige kleine Erosionen der Schleimhaut des Intestinaltractus bei der Resorption der Solvine wie der Gifte der Sapotoxingruppe eine grosse Rolle. Jedenfalls habe ich aber erwiesen, dass auch per os applicirt alle vier Solvine tödtlich wirken können.

Was den Sectionsbefund angeht, so war derselbe bei allen 4 Präparaten ein gleicher. Im Wesentlichen handelt es sich um eine den Aetzgiften ähnliche Entzündung des Magens, was wohl zumeist auf die localreizenden Eigenschaften der Solvinpräparate zurückzuführen sein wird. Die Schleimhaut des cardialen Theiles zeigte in allen Fällen eine gleichmässige Röthung und Schwellung mit Trübung des Epithels. Am Darmtractus zeigte sich nur eine stärkere Füllung der Mesenterialgefässe und der Schleimhautgefässe bis in die feinsten Verzweigungen hinein. Auch die parenchymatösen Organe des Unterleibes zeigten Blutüberfüllung. Erscheinungen der Blutdissolution, wie sie sich wohl hätten einstellen müssen, wenn das Solvin in grösserer Menge ins Blut übergegangen wäre, habe ich nicht auftreten sehen.

Das Zugrundegehen der Thiere allein durch die Durchfälle erklären zu wollen, scheint wohl nicht ausreichend. Es muss vielmehr auch eine Alteration des Centralnervensystems durch die Solvine angenommen werden, wodurch eine Lähmung desselben bewirkt wurde. Eine Stütze hat diese Ansicht noch in der Lecithin-lösenden Eigenschaft der Solvine.

Von den Solvinpräparaten werden demnach kleine Mengen vom Verdauungstractus unbeschadet vertragen. Wahrscheinlich werden dieselben verdaut. Grössere Mengen werden von Thieren, die erbrechen können, erbrochen, und es kommt so zu keinen Allgemeinerscheinungen. Bei Thieren, die nicht erbrechen können, wirken grössere Mengen in-

tensiv giftig, indem profuse Durchfälle auftreten, unter denen auch der Tod erfolgt.

Eine innerliche Darreichung der Solvinpräparate in grösseren Dosen erscheint demnach beim Menschen trotz der gegentheiligen Angaben der amerikanischen Presse nicht räthlich. Jedenfalls würde man dieselben Vorsichtsmassregeln wie beim Gebrauch des Quillajainfuses zu beobachten haben.

3. Wirkung der Solvinpräparate auf die Haut.

a) Versuche mit Dialysenapparaten.

Nachdem schon Müller-Jacobs die auffällige Thatsache angeführt, dass Solvin sehr leicht durch Membranen diffundirt, dabei sogar im Stande ist, schwer diffundirende Stoffe, wenn dieselben nur in Solvin gelöst sind, mit grosser Schnelligkeit mit durch die Membranen durchzubringen, habe ich diese Versuche wiederholt und dieselben bestätigen können.

Bevor ich die Versuche über Wirkung der Solvine auf die Haut berichte, will ich einige vergleichende osmotische Versuche mit wasserhaltigen Liebreich'schen Lanolinsalben, sowie mit Vaselin-, Adeps- und Solvinsalben[1]) an Pergamentpapier, thierischer Blase und Hautstücken anführen.

Die Versuche wurden mit 10%igen Ferrocyankalium-Salben angestellt, welche theils Solvin, theils Lanolin, theils Vaselin, theils Adeps zu Grundsubstanzen hatten.

1. Zur ersten Versuchsreihe wurden von diesen Salben je 5,0 g in gut schliessende Dialysenpapierschläuche (15 cm lange Stücke; die Peripherie des Schlauches betrug 10 cm) gebracht, und nachdem beide Enden des Schlauches um einen breiten Kork gebunden waren, gegen 50 ccm Aq. dest. zur Endosmose aufgestellt, wobei der Kork und die beiden Schlauchenden aus dem Wasser herausragten und nur ein 9 cm langes Stück des Schlauches mit einer Knickung in das Wasser tauchte.

Hierbei fand sich, dass nach 20 Minuten die Dialysenflüssigkeit der Solvinsalbe mit verdünnter Eisenchloridlösung einen tiefblauen Niederschlag entstehen liess; bei der Vaselinsalbe trat um diese Zeit durch Eisenchlorid eine weniger intensive blaue Färbung ein, bei der Adepssalbe war sie hellgrün, während bei der Lanolinsalbe die Reaction vollständig negativ ausfiel. Erst nach 7 Stunden wird bei der Lanolinsalbe durch Eisenchlorid eine leicht hellgrüne Färbung sichtbar, und auch nach 24 Stunden sind nur Spuren diffundirten Ferrocyankaliums nachzuweisen.

Am schnellsten gelangte also in diesen Versuchen das Ferrocyankalium der Solvinsalbe zur Osmose, nächstdem das der Vaselinsalbe und Adepssalbe, am spätesten das der Lanolinsalbe.

---

[1]) Wo nichts anderes gesagt ist, wurde immer das Präparat von Müller-Jacobs genommen.



Dass es sich hier nicht um Zufall handeln könne, zeigte eine Wiederholung dieser Versuche mit 2,5 g Salbe, die genau dieselben Verhältnisse darbot, nur dass das Auftreten der Reaction entsprechend später erfolgte. Auch im Brüteschrank fiel das Experiment in gleichem Sinne aus.

2. Ausser diesen Versuchen mit Dialysenpapierschläuchen wurden auch Bechergläser, die ihres Bodens beraubt und mit Pergamentpapier abgebunden waren, zu osmotischen Versuchen mit den oben genannten Substanzen benutzt. Auch hier ergab sich das gleiche Endresultat wie oben.

3. In gleicher Weise wurden die Gläschen auch mit Harnblase eines soeben geschlachteten Thieres (Rind) abgebunden, wobei die nach innen gekehrte Mucosa mit der Salbe bestrichen wurde (2,0 g), die Serosa aber nach aussen kam und in physiologische ClNa-Lösung tauchte. Das Endresultat fiel hier ebenso aus wie oben, nur trat im Verhältnisse zum Pergamentpapier die Deutlichkeit der Berlinerblau-Reaction später ein. So war ein dunkelblauer Niederschlag mit Eisenchlorid erst nach 15 Stunden in der Dialysenflüssigkeit der Solvinsalbe nachzuweisen, obgleich schon 20 Minuten nach Beginn des Versuches eine hellblaue Färbung durch Eisenchlorid auftrat. Dementsprechend trat auch bei den anderen Salben die Reaction später ein.

4. Bei weiteren Versuchen mit Stücken thierischer Haut (von Kaninchen, Katzen, Hunden und Rindern) wurde ebenso verfahren wie bei den Versuchen mit Blase. Hier wurde nun die Thatsache registrirt, dass das Ferrocyankalium der Solvinsalbe in allen Fällen in der Dialysenflüssigkeit nachzuweisen war, nur je nach der Dicke des betreffenden Hautstückes in mehr oder weniger kurzer Zeit. Das Ferrocyankalium der übrigen Salben gelangte in der Zeit, welche wir zur Beobachtung bestimmten, d. h. 2—3mal 24 Stunden, nicht zur Osmose. Nur einige Male gelang es mir, durch Eindampfen der ganzen Dialysenflüssigkeit nach ca. 36 Stunden auch bei der Vaselinsalbe eine Grünfärbung durch Eisenchlorid zu erzielen.

5. Versuche mit Menschenhaut (einem eben amputirten Vorderarm entnommen) boten nichts Abweichendes von Nr. 4.

Solvinlösungen eignen sich also zur Dialyse gegen Wasser recht gut.

b) Versuche am lebenden Thiere.

Nachdem so für die todte Haut festgestellt worden ist, dass in Solvin gelöste Stoffe auch ohne Druck durch dieselbe zur Osmose gelangen, und zwar beträchtlich schneller, als bei Lösung in Vaselin, Adeps und Lanolin, kam es uns darauf an, das Verhalten der lebenden Haut gegenüber Solvinsalben zu untersuchen, wenn dieselben in die Haut verrieben würden. Zu diesen Versuchen wurden namentlich Albino-Ratten benutzt. Den Thieren wurden, nachdem dieselben in Rückenlage gefesselt waren, die zu untersuchenden Salben mit Hülfe eines Hornspatels in die vorher geschorene Brust- und Bauchhaut eingerieben. Schon vorher war festgestellt worden, dass Einreibungen von Solvin allein, selbst über Stunden lang fortgesetzt, gut-

vertragen wurden. Einem afrikanischen Hunde[1]) wurden 4 Tage hintereinander täglich 15,0 g Solvin in die Haut verrieben. Dabei zeigte das Thier keinerlei pathologische Erscheinungen, hatte guten Appetit und war munter. Auch im Harn liess sich in dieser Zeit weder Eiweiss noch Blut nachweisen.

Durch einen Versuch an mir selbst konnte ich constatiren, dass 3 Tage hinter einander gemachte Einreibungen von je 10,0 Solvin in die Haut des Vorderarms ganz ohne nachtheilige Folgen blieben.

Zu den Salbeneinreibungen an Ratten wurden Substanzen benutzt, die zu den intensivsten Giften gehören, welche die Toxikologie kennt, nämlich krystallisirtes, sehr wirksames salpetersaures Aconitin (1%ige Salbe), Nicotin (2%ige Salbe), Strychnin (5%ige Salbe). Die Substanzen wurden in Solvin gelöst und in die Brust- und Bauchhaut der Thiere verrieben. Ich ging bei diesen Versuchen von der Voraussetzung aus, dass, selbst wenn minimale Mengen der wirksamen Substanzen zur Resorption gelangten, es bei der intensiven Giftigkeit derselben zu typischen Vergiftungserscheinungen kommen müsse. Ich fand jedoch, dass gar keine Allgemeinerscheinungen auftraten, die sich auf eine Wirkung der betreffenden Substanzen hätten zurückführen lassen. Die Thiere blieben vielmehr die ganze Zeit hindurch munter und reagirten wie normale gegen die Fesselung. Das Verreiben der Salben (10,0 g) wurde im Verlaufe einer halben Stunde vollzogen und darauf die Thiere in der erwähnten Stellung 5 Stunden gefesselt erhalten und beobachtet. Das Resultat war bei allen in Solvin gelösten Substanzen vollständig negativ, was bei den die Haut sogar an sich reizenden Körpern wie Nicotin und Aconitin besonders auffällig ist.

Ebenso negativ fiel ein mit einer Aconitin-Lanolin-Salbe (0,1:10,0) ausgeführter Versuch aus.

Ich versuchte ferner die Durchgängigkeit der Haut für einzelne der genannten starkwirkenden Gifte, welche auf die mit Solvin imprägnirte Haut applicirt wurden, mit Hülfe der kataphorischen Wirkung des elektrischen Stromes zu erhöhen, bekam aber selbst bei Anwendung sehr schmerzhafter Ströme ebenfalls absolut negative Resultate, solange die Haut nicht lädirt wurde.

Aus diesen übrigens recht mühsamen, oft wiederholten und mit peinlicher Gewissenhaftigkeit angestellten Versuchen folgt, dass das Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs für die äussere gesunde Haut des Menschen, des Hundes und der Ratte selbst bei viertägiger Einreibung keine schädlichen Einwirkungen besitzt. Prof. Kobert kann dasselbe für die von Kirchmann gelieferte Solvinseife bestätigen, mit welcher er sich Monate lang im Winter vielmals täglich die Hände gewaschen hat, ohne dass sie nur aufgesprungen oder rauh geworden wären. Natürlich darf man diese Resultate aber keineswegs unmittelbar als auch für wunde oder durch Krankheiten veränderte Haut als gültig ansehen.

Obige Versuche zeigen weiter, dass durch ganz frisch vom Körper entnommene Haut von Kaninchen, Katzen, Hunden,

[1]) Diese Hunderace ist nämlich haarlos und eignet sich daher zu Einreibungsversuchen vorzüglich.



Rindern und vom Menschen Solvinsalben selbst ohne Druck und ohne das mechanische Hülfsmittel des Reibens hindurchgehen. Aber man würde sehr irren, wenn man diese Versuche als auch für die noch mit dem lebenden Organismus in Verbindung stehende Haut übertragen würde. Hier ist die Resorption der Solvinsalben vielmehr gleich Null.

Vergleichen wir diese hier gefundene Thatsache mit den gegenwärtigen Lehren über die Hautresorption, so finden wir, dass dieselbe mit ihnen im besten Einklange steht. Der gegenwärtige Stand der Lehre über Hautresorption dürfte kurz folgender sein [1]). Eine von einer gesunden und mit intacter Epidermis versehene Haut ist völlig impermeabel für feste, flüssige oder in Flüssigkeiten gelöste Substanzen, wenn dieselben nicht chemisch, oder mechanisch, oder physiologisch eine Alteration des Horngewebes der Haut hervorrufen. Wo es sich aber um Veränderungen der Haut, resp. Fehlen der Hornschicht und Entzündungsvorgänge handelt, die auch durch mechanische Einwirkungen (Einreiben) künstlich zu Stande gebracht werden können, da kann es zu einer Resorption und specifischer medicamentöser Wirkung kommen. Eine Absorption aus Umschlägen oder Bädern von der intacten Haut ist bisher in keiner Weise begründet. Für gasförmige Substanzen muss dagegen eine Resorption durch die intacte Haut als bewiesen angesehen werden schon infolge der physiologisch constatirten Hautathmung. So ist z. B. der stricte Beweis für Kohlensäure und Schwefelwasserstoff erbracht worden. Dass zerstäubte Flüssigkeiten sich ähnlich verhalten sollen, wie gasförmige, ist nach Versuchen von Juhl und Maas wohl angenommen worden, jedoch hat eine unter allen Cautelen angestellte Wiederholung der Juhl'schen Versuche von Ritter unter Fleischer vollständig negative Resultate ergeben. Ferner gibt Juhl selbst zu, dass, wenn man eine Absorption auch annehme, dieselbe immerhin nur sehr minimal sei und sich jedenfalls therapeutisch nicht verwerthen lasse.

Sehen wir nun zu, ob wir die von uns gefundenen Thatsachen mit den soeben angeführten Lehren der Hautresorption in Einklang bringen können.

Der Unterschied im Verhalten der todten Haut zur lebendigen war, wie schon oben gesagt, ein sehr auffallender. Während die todte Haut ohne Weiteres, selbst ohne Druck, in Solvin gelöste Körper zur Osmose brachte, zeigte die lebende Haut nichts, was für eine Resorption spricht. Auch Fleischer kennt einen solchen Unterschied im Verhalten der lebenden und der todten Haut. Auffallend erscheint, dass Krause bei seinen endosmotischen Versuchen an isolirten Stücken thierischer Haut zu vollständig negativen Resultaten kam, während Roehrig positive Resultate erhielt und auch ich für Solvin und Vaselin vermischte Substanzen ein Durchtreten constatiren konnte. Die Versuche zeigen uns jedenfalls, dass man aus dem osmotischen Verhalten einer todten Haut nicht so ohne Weiteres auf das

[1]) Eine ausführliche Anführung der einschlägigen Literatur kann hier unmöglich gegeben werden, und beschränke ich mich daher auf die ausgezeichneten Untersuchungen von Krause, Roehrig, Fleischer, Joseph, Juhl und Maas.

einer lebenden schliessen darf. Sie zeigen uns ferner, dass man in Beurtheilung der kataphorischen Resorption nicht skeptisch genug sein kann.

Auffallend ist, wie wenig bisher vergleichende osmotische Versuche mit in den verschiedenen Salbengrundsubstanzen verriebenen Körpern angestellt worden sind. Meines Wissens ist Joerss[1]) der erste, der an thierischer Haut und Blase vergleichende Versuche über Salben aus Ung. Paraffini und Adeps anstellte. Er tritt gegen die Behauptung z. B. von W. H. Mielck[2]) auf, dass man Ung. Paraffini verwerfen solle, indem er zeigt, dass Jodkalium-Salbe mit Adeps als Grundsubstanz viel schwieriger zur Osmose gelange, als mit Ung. Paraffini. An Lebenden hat Joerss keine Versuche angestellt. In neuester Zeit hat Guttmann[3]) vergleichende Untersuchungen über Resorption aus Lanolin- und Adepssalben an Lebenden angestellt. Als wirksame Substanzen fungirten Jodkalium mit Jodum purum gemischt und salicylsaures Natron. Guttmann schloss auf eine Resorption, indem er die Substanzen im Harn nachwies. Er kommt zum Schluss, dass dem Lanolin jedenfalls kein Vorzug vor dem Adeps gebührt. Leider sind diese Versuche nicht unanfechtbar, da Jod flüchtig ist und so leicht durch die Respirationswege aufgenommen werden konnte. Auch findet Ritter, dass Jodkalium und salicylsaures Natron von einer intacten Haut überhaupt nicht resorbirt werden. Weitere vergleichende Untersuchungen habe ich nicht finden können.

Ich bin weit davon entfernt, aus meinen wenigen vergleichenden osmotischen Versuchen mit Salben aus Adeps, Vaselin, Lanolin und Solvin schon Schlüsse ziehen zu wollen, inwieweit der einen Salbengrundsubstanz ein Vorzug vor der anderen gebührt; aber ich hoffe zu weiteren Untersuchungen wenigstens den Anstoss gegeben zu haben. Vor sofortiger allzu energischer Anwendung des Solvins in der dermatologischen Praxis glaube ich dabei natürlich abrathen zu müssen, da demselben auf das Unterhautgewebe doch local reizende Eigenschaften zukommen. Dass Jodoform in Solvin gelöst als Verbandmaterial auf frische Wunden gebracht unschädlich gewesen ist (was in einem Briefe von Kirchmann wohl nach amerikanischen Mittheilungen berichtet wird), erscheint mir kaum verständlich. Jedenfalls bedarf es dringend der Bestätigung durch deutsche, für neue Mittel möglichst wenig voreingenommene Aerzte.

4. Wirkung auf den isolirten Muskel.

In diesen Versuchen, die an isolirten Froschmuskeln angestellt wurden, dienten die unter grösstmöglichster Schonung an ihren Insertionsstellen abpräparirten Musculi Sartorii, resp. Gastrocnemii. Die Muskeln wurden in Solvinlösungen verschiedener Concentration gebracht, während zur Controlle immer ein entsprechender Muskel in

---

[1]) Joerss, E., Archiv für Pharmacie. Dritte Reihe, Bd. 23, 1885, p. 302.
[2]) Monatshefte für pract. Dermat. 1885, Nr. 1 und Nr. 13.
[3]) Guttmann, P., Zeitschrift für klin. Medicin. 1887, Heft 3.

physiologische Kochsalzlösung gethan wurde. Diesen letzteren, in physiologischer Kochsalzlösung befindlichen Muskeln kommt nämlich die Fähigkeit zu, mehrere Stunden lebensfähig zu bleiben und ihre Erregbarkeit gegenüber dem faradischen Strom zu bewahren. Die in Solvinlösungen befindlichen Muskeln dagegen sterben je nach der Concentration der Lösung in mehr oder weniger rascher Zeit ab, zugleich sinkt mehr und mehr die elektrische Erregbarkeit, bis schliesslich selbst bei über einander geschobenen Rollen des Du Bois'schen Schlittens und selbst directer Reizung keine Zuckung eintritt. Aeusserlich macht sich dieses Absterben schon dadurch kenntlich, dass der Muskel seine natürliche Färbung ändert und eine weissliche annimmt, und sich immer mehr und mehr verkürzt, in einzelnen Fällen sich förmlich aufrollt.

In einer 0,75%igen Lösung des nicht einmal wasserfrei gerechneten Ricinusöl-Solvins Müller-Jacobs starb ein M. Sartorius in 5 Minuten ab und reagirte dann nicht mehr auf die stärksten elektrischen Reize. Der Controllmuskel blieb mehrere Stunden hindurch lebensfähig. Im Beginne des Versuches hatten beide Muskeln eine gleiche elektrische Erregbarkeit gezeigt. In derselben Lösung starb ein M. Gastrocnemius in ca. 60 Minuten ab.

Ricinusöl-Solvin Kirchmann tödtet in 0,75%iger Lösung einen Sartorius in 4 Minuten, einen Gastrocnemius in ca. 40 Minuten. Für das wasserfrei gerechnete Präparat würde die Lösung nur 0,3%ig sein dürfen. In 0,5%iger Lösung starb ein Sartorius in 13 Minuten, ein Gastrocnemius in ca. 90 Minuten (wasserfrei 0,2%ig).

Ol. Rapae-Solvin tödtet in 0,5%iger Lösung einen Sartorius in ca. 20 Minuten, einen Gastrocnemius in 2 Stunden. Wasserfrei gerechnet bedeutet dies 0,2%ig.

Oelsäure-Solvin tödtet in 5,5%iger Lösung einen Sartorius in 16 Minuten, einen Gastrocnemius in ca. 2 Stunden. Wasserfrei gerechnet bedeutet dies 0,18%ig.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass allen vier Präparaten von Solvin eine starke Giftwirkung auf die quergestreifte Extremitätenmusculatur der Frösche zukommt, die sich in einer Functionseinstellung äussert. (Ob zur Verdünnung Wasser oder physiologische Kochsalzlösung genommen wurde, war gleichgültig.) In dieser Beziehung gleichen also die Solvine vollständig den Saponinsubstanzen.

Fertigt man sich von auf diese Weise abgestorbenen Muskeln Zupfpräparate an und untersucht sie mikroskopisch in ClNa-Lösung, so zeigt sich je nach der Dauer der Einwirkung der Giftsubstanzen eine verschieden hochgradige Veränderung. Ist der Muskel in etwa 10 Minuten abgestorben, so zeigt sich nur ein leichter Zerfall in der Richtung der Längsstreifung; von einer Querstreifung ist fast nichts zu sehen. Wo aber die Einwirkung eine längere gewesen, da findet man einen Zerfall nach allen Richtungen. In einzelnen Fällen hatten die Fasern keine scharfen Ränder mehr und boten durchweg ein körniges Aussehen. Da diese Versuche, oft wiederholt, stets dieselben Bilder ergaben, so geben sie damit den Beweis, dass durch die Einwirkung der Solvinpräparate auf die Muskeln des Frosches, wie durch die Saponinkörper, eine tiefgehende Structur-

veränderung bewirkt wird, die mit Abnahme resp. Verlust der Contractilität verbunden ist.

5. Wirkung auf periphere Nerven.

Es wurde an Fröschen der Nervus ischiadicus an seiner Austrittsstelle aus dem Rückenmarke mit möglichster Schonung frei präparirt, dort abgeschnitten und in Verbindung mit dem Unterschenkel belassen, nachdem der Oberschenkel kurz oberhalb des Kniegelenks durchtrennt worden war. Der eine Nervus ischiadicus wurde in ein Uhrschälchen mit Solvinlösung gethan, der andere kam in physiologische Kochsalzlösung. Vorher hatte man sich davon überzeugt, dass bei Reizung des Nerven beide Unterschenkel gleichmässig reagirten. Der in Solvinlösung liegende Nervus ischiadicus zeigte schon nach kurzer Zeit eine Abnahme der Erregbarkeit, bis auch schliesslich selbst bei übereinandergeschobenen Rollen des Du Bois'schen Schlittens keine Zuckung in dem zugehörigen Unterschenkel eintrat.

In einer 0,75%igen Ricinusöl-Solvinlösung (Kirchmann) blieb der N. ischiadicus 42 Minuten erregbar, in einer 0,5%igen Lösung ca. 3 Stunden. Nach dieser Zeit lösten selbst die stärksten Ströme keine Zuckungen in den zugehörigen Unterschenkeln aus. Die Controllpräparate zeigten nach dieser Zeit keine nennenswerthe Aenderung in der Zuckung des zugehörigen Schenkels im Verhältnisse zum Anfang des Versuches.

In ihrer Wirkungsweise auf die Nerven zeigten alle vier Substanzen ein gleiches Verhalten, bestehend in einer Aufhebung der Function desselben.

Wird ein Stück eines normalen N. ischiadicus vom Frosch zerzupft, mit einem Tropfen concentrirter Solvinlösung zusammengebracht und dann mikroskopisch untersucht, so tritt bald folgende Veränderung der Form auf. Der Axencylinder tritt deutlich hervor, ähnlich wie bei Behandlung des Nerven mit Osmiumsäure, doch nur für kurze Zeit, dann entstehen körnige Trübungen, Lücken im Axencylinder, und nach einigen Stunden ist nur noch wenig von den Structurelementen des Nerven zu erkennen. 0,5 und 1%ige Lösungen zeigen ein ähnliches Verhalten, nur dass die Erscheinungen langsamer auftreten.

Zur Deutung dieser Erscheinungen müsste das chemische Verhalten der einzelnen Bestandtheile der Nervenfasern zu den Solvinen genauer untersucht werden. Ich begnüge mich damit, das Factum der Zerstörung der Structurelemente des Nerven constatirt zu haben. Wäre der Nervenstamm nicht durch eine starke Scheide geschützt, so würden die Solvinlösungen ihn noch viel schneller abtödten.

6. Wirkung auf das isolirte Herz.

Die Versuche wurden am Williams'schen Apparate mit dem ausgeschnittenen Froschherzen gemacht, dessen Einrichtung ich wohl als bekannt voraussetzen darf. Zu erwähnen wäre nur, dass ich mich zur Durchströmungsflüssigkeit frischen Pferdeblutserums bediente, welches im Verhältnisse 1 : 4 mit 0,75%iger ClNa-Lösung versetzt

worden war. Serum wurde angewandt, weil den Solvinpräparaten Blutkörperchen-lösende Eigenschaften zukommen.

Nachdem die Herzthätigkeit eine gleichmässige geworden war, wurden Solvinlösungen zum Serum zugesetzt, so dass die Concentration eine verschiedene war. Die Herzthätigkeit wurde durch kleine Solvindosen nur um ein weniges abgeschwächt, sowohl was das Pulsvolum, als was die Pulsfrequenz anbetrifft. Bei grösseren Dosen zeigte das Herz keine eigentliche Systole mehr, die Contractionen wurden schwächer und folgten langsamer auf einander, bis schliesslich Herzstillstand in mässiger Diastole erfolgte. Selbst Auswaschen mit frischem Serum brachte das Herz nun nicht mehr zum Schlagen. Um zu entscheiden, ob es sich um Reizungs- oder Lähmungsstillstand des Herzens handle, wurde ein Tropfen einer 1%igen Atropinlösung aufs Herz geträufelt. Dadurch musste das Herzhemmungscentrum sehr bald gelähmt werden. Da aber in unseren Fällen das Herz trotzdem in Diastole stehen blieb, so folgt daraus, dass es sich hier um einen Lähmungsstillstand des Herzens handelt. Wahrscheinlich werden excitomotorische Ganglien und Herzmuskel ziemlich gleichzeitig gelähmt.

Je concentrirter die Solvinlösung war, desto rascher tritt im Allgemeinen ein Aufheben der Function des Herzens ein. Es kann zu Anfang auch eine Steigerung der Leistungsfähigkeit eintreten. Doch wurden durch Lösungen gleicher Concentration kleinere Froschherzen natürlich rascher abgetödtet als grössere. Daher verzichte ich darauf, genauere Angaben über maximale Dosen für das Froschherz zu machen. Ich habe einmal eine Functionseinstellung selbst bei einer Verdünnung von 1 : 60000 in relativ kurzer Zeit (ca. 24 Minuten) gesehen.

Tabelle VI, enthaltend die Protokolle zu den Durchströmungsversuchen am Williams'schen Apparate.

Zeit	Pulse in der Minute	Blutmenge in ccm pro Minute
Versuch 1. Ricinusöl-Solvin Kirchmann.		
10 h. 48 m.	31	2
50 „	31	2
54 „	30	3
56 „	31	3,5
58 „	30	3,5
60 „	30	4
11 h. 4 „	Solvin 0,005 : 30 Ser.	
6 „	27	4
7 „	27	4
10 „	30	1
12 „	30	1
15 „	30	1
18 „	30	0
11 h. 20 m.	26	0
24 „	17	0
26 „	0	0

Zeit	Pulse in der Minute	Blutmenge in ccm pro Minute
Versuch 2. Ricinusöl-Solvin Kirchmann.		
6 h. 20 m.	38	4
22 „	37	3,5
24 „	39	3
26 „	39	4,5
28 „	39	4
30 „	39	4
32 „	Solvin 0,0005 : 30 Ser.	
34 „	36	2,5
37 „	34	1,5

Zeit	Pulse in der Minute	Blutmenge in ccm pro Minute
6 h. 40 m.	32	1
42 „	31	1
45 „	32	1
47 „	36	0,5
49 „	36	0
55 „	32	0
58 „	20	0
60 „	0	0

Versuch 3.
Ricinusöl-Solvin Kirchmann.

Zeit	Pulse in der Minute	Blutmenge in ccm pro Minute
5 h. 5 m.	28	5
8 „	30	4,5
10 „	30	4
12 „	30	4
15 „	30	4
17 „	Solvin 0,001 : 30 Ser.	
19 „	31	7
21 „	33	6,5
22 „	33	6,5
24 „	32	6,5
29 „	33	6
31 „	34	6
34 „	34	5
36 „	36	4,5
39 „	20	2
41 „	0	0

Versuch 4.
Rüböl-Solvin.

Zeit	Pulse in der Minute	Blutmenge in ccm pro Minute
5 h. 38 m.	26	1,5
40 „	26	1,5
42 „	28	1,5
44 „	28	2
47 „	28	2
50 „	30	2
52 „	30	1,5
55 „	30	1,5
57 „	31	1,5
59 „	31	1,5
	Solvin 0,005 : 30 Ser.	
6 h. 5 „	24	0,5
8 „	24	0
12 „	21	0
20 „	0	0

Versuch 5.
Rüböl-Solvin.

Zeit	Pulse in der Minute	Blutmenge in ccm pro Minute
12 h. 20 m.	14	3
22 „	12	3,5
25 „	13	3,5
27 „	13	3,5
	Solvin 0,001 : 30 Ser.	
29 „	14	4
31 „	14	3,5
12 h. 33 m.	15	3,5
35 „	13	3
36 „	13	3
39 „	12	3
41 „	13	3
43 „	9	2,5
48 „	9	2,5
51 „	7	2
54 „	6	1,5
57 „	5	1,5
59 „	4	1
1 h. 0 „	3	0,5
2 „	0	0
	Frisches Serum durchgeleitet	
1 h. 10 m.	13	1
15 „	12	1
21 „	9	0
24 „	0	0

Versuch 6.
(sehr grosser Frosch).
Rüböl-Solvin.

Zeit	Pulse in der Minute	Blutmenge in ccm pro Minute
11 h. 35 m.	32	4,5
37 „	32	4,5
39 „	32	4,5
42 „	32	4,5
	Solvin 0.001 : 30 Ser.	
47 „	28	4,5
50 „	28	4
52 „	28	4
55 „	26	4
57 „	25	4
59 „	22	3
12 h. 1 „	26	3,5
3 „	27	3,5
5 „	27	3,5
7 „	26	3
9 „	26	3
11 „	26	3
	Noch Solvin 0,001 zugefügt	
12 h. 15 m.	23	3
18 „	25	3
20 „	25	3
22 „	25	3
24 „	25	3
	Noch Solvin 0,001	
12 h. 28 m.	24	3
30 „	24	3
	Noch Solvin 0,002	
37 „	24	3
39 „	24	3
42 „	24	3
45 „	24	3
	Noch Solvin 0,005	
50 „	24	3
52 „	25	3

Zeit	Pulse in der Minute	Blutmenge in ccm pro Minute
12 h. 54 m.	27	2,5
55 „	28	2,5
57 „	27	2,5
1 h. — „	27	2,5
2 „	27	2,5
Noch Solvin 0,005		
7 „	26	2,5
9 „	27	2,5
12 „	27	2,5
15 „	27	2,5
16 „	27	2,5
Noch Solvin 0,005		
20 „	26	2,5
22 „	27	2,5
25 „	27	2,5
Noch Solvin 0,005		
30 „	27	2,5
33 „	26	2.5
37 „	27	2,5
38 „	27	2,5
Noch Solvin 0,005		
40 „	21	1
42 „	18	0
44 „	10	0
46 „	6	0
49 „	0	0

Zeit	Pulse in der Minute	Blutmenge in ccm pro Minute
Versuch 7.		
Oelsäure - Solvin.		
10 h. 55 m.	25	5,5
58 „	32	5,5
60 „	32	5,5
11 h. 3 „	32	5,5
Solvin 0,01 : 30 Ser.		
7 „	32	5,5
9 „	32	5,5
11 „	32	5,5
12 „	32	5,5
Noch Solvin 0.01		
15 „	32	5,5
17 „	32	5,5
18 „	32	5,5
Noch Solvin 0,01		
20 „	32	5,5
23 „	32	5,5
Noch Solvin 0,03		
25 „	20	4
26 „	18	2,5
27 „	18	2
30 „	20	0
32 „	11	0
33 „	0	0

Der Grad der Verdünnung, bei dem noch ein Abtödten des Williams'schen Froschherzens erfolgte, betrug beim Ricinusöl-Solvin Kirchmann im Versuche a) 1 : 6000, b) 1 : 60000, c) 1 : 30000, beim Ol. Rapae-Solvin d) 1 : 6000, e) 1 : 30000, f) 1 : 400, beim Oelsäure-Solvin Versuch g) 1 : 500. Nach diesen Versuchen scheint dem Oelsäure-Solvin die geringste Giftigkeit zuzukommen, was vielleicht mit der S. 13 erwähnten chemischen Verschiedenheit von Ricinus-Solvin zusammenhängt. Nächstdem folgte das Rüböl-Solvin und als letztes und am intensivsten wirkendes Präparat das Ricinusöl-Solvin Kirchmann. Seite 14 ist erwähnt, dass Kobert auch für das Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs eine sehr starke Wirkung auf das Herz gefunden hatte. Doch haben diese Angaben nur relativen Werth, da die Versuche an verschieden grossen und noch dazu an Winterfröschen angestellt wurden. Daher sind wohl auch die Resultate, was die Zeit anbetrifft, in der das Absterben des Herzens erfolgte, so verschiedene, und schwanken im Allgemeinen zwischen 10 Minuten und 2 Stunden.

Mikroskopisch zeigten solche infolge der Durchströmung mit vergifteter Nährflüssigkeit abgestorbene Froschherzen eine hochgradige Zerstörung der feineren Structurelemente des Herzmuskels, ähnlich der durch Solvin an der quergestreiften Extremitätenmuskulatur bewirkten.

Versuche mit Freilegung des Herzens eines Frosches und directer Application von Solvinlösungen auf dasselbe führten auch zu Functions-

einstellung des Herzens. Doch erfolgt dieselbe, wie leicht erklärlich, bei der gleichen Dosis wie am Williams'schen Apparate später als bei diesem. Auch hier handelt es sich um einen Lähmungsstillstand des Herzens.

Es kommt also allen Solvinpräparaten, ähnlich wie dem Cyclamin und Sapotoxin, die Fähigkeit zu, excitomotorische Ganglien und Musculatur des Froschherzens ziemlich gleichzeitig zu lähmen, so dass es zu einer Functionseinstellung desselben kommt. Letztere ist mit einer pathologisch-histologisch nachweisbaren Veränderung des Herzmuskels verknüpft.

7. Wirkungen der Solvinpräparate auf isolirte Organe.

Die Versuche wurden an frisch herausgeschnittenen Nieren von Rindern angestellt nach den von Kobert[1]) und Thomson[2]) gemachten Angaben. Nachdem das Organ mit normalem Blute durchströmt und die Ausflussmenge in den einzelnen Minuten eine gleichmässige geworden war, wurde dem Blute die zu untersuchende Substanz zugesetzt und nun beobachtet, ob eine Beeinflussung der Ausflussmenge zu Stande kam oder nicht.

Versuch 1.

Niere, mit unverdünntem Blute desselben Thieres durchströmt.

Normales Blut.

1 Minute	25 ccm
2 „	26 „
3 „	30 „
4 „	29 „
5 „	30 „
6 „	29 „
7 „	29 „

Oelsäure-Solvin 0,63 + 200 Blut.

1 Minute	28 ccm
2 „	16 „
3 „	11 „
4 „	13 „

Wieder normales Blut statt des vergifteten.

1 Minute	15 ccm
2 „	15 „
3 „	19 „
4 „	24 „
5 „	27 „
6 „	34 „
7 Minuten	35 ccm
8 „	34 „

Oelsäure-Solvin 0,63 + 200 Blut.

1 Minute	29 ccm
2 „	11 „
3 „	10 „

Wieder normales Blut.

1 Minute	10 ccm
2 „	11 „
3 „	17 „
4 „	22 „
5 „	31 „
6 „	33 „

Oelsäure-Solvin 0,63 + 200 Blut.

1 Minute	25 ccm
2 „	8 „
3 „	9 „

Wieder normales Blut.

1 Minute	9 ccm
2 „	17 „
3 „	25 „
4 „	29 „
5 „	30 „
6 „	32 „
7 „	32 „

---

1) Archiv für exp. Pathol. und Pharmakol. 1886, Bd. 22, p. 77.
2) Thomson, Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.

Versuch 2.
Niere, ebenso durchströmt.

Normales Blut.

1 Minute	98 ccm
2 „	110 „
3 „	120 „

Oelsäure-Solvin 1,0 + 200 Blut.

1 Minute	59 ccm
2 „	54 „
3 „	31 „
4 „	9 „

Wieder normales Blut.

1 Minute	8 ccm
2 „	13 „
3 „	14 „
4 „	10 „
5 „	9 „
6 „	9 „
7 „	11 „
8 „	11 „
9 „	11 „

Versuch 3.
Niere, ebenso durchströmt.

Normales Blut.

1 Minute	13 ccm
2 „	12 „
3 „	10 „
4 „	12 „
5 „	12 „
6 „	12 „

Oelsäure-Solvin 0,1 + 100 Blut.

1 Minute	21 ccm
2 „	17 „
3 „	16 „
4 „	14 „

Wieder normales Blut.

1 Minute	14 ccm
2 „	14 „
3 „	17 „
4 „	17 „
5 „	20 „
6 „	20 „
7 „	21 „

Oelsäure-Solvin 0,1 + 100 Blut.

1 Minute	22 ccm
2 „	20 „
3 „	16 „
4 Minuten	14 ccm
5 „	12 „

Wieder normales Blut.

1 Minute	13 ccm
2 „	13 „
3 „	17 „
4 „	18 „
5 „	19 „
6 „	20 „
7 „	21 „
8 „	20 „

Oelsäure-Solvin 0,1 + 300 Blut.

1 Minute	23 ccm
2 „	21 „
3 „	17 „
4 „	15 „
5 „	15 „

Wieder normales Blut.

1 Minute	13 ccm
2 „	15 „
3 „	15 „
4 „	18 „
5 „	20 „
6 „	19 „
7 „	22 „

Oelsäure-Solvin 0,1 : 900 Blut.

1 Minute	26 ccm
2 „	30 „
3 „	26 „

Wieder normales Blut.

1 Minute	22 ccm
2 „	23 „
3 „	25 „
4 „	27 „
5 „	25 „
6 „	20 „
7 „	21 „
8 „	21 „
9 „	20 „
10 „	20 „
11 „	19 „

Oelsäure-Solvin 0,1 : 1000 Blut.

1 Minute	20 ccm
2 „	52 „

Wieder normales Blut.

1 Minute	52 ccm
2 „	11 „
3 „	14 „
4 „	14 „
5 „	16 „
6 „	17 „
7 „	15 „

Aus den Versuchen 1 und 2 ist ersichtlich, dass bei einer Concentration des Giftes im Blute von 1 : 300 resp. 1 : 200 eine Abnahme der Strombreite erzielt wird, die auch durch darauffolgende Durchströmung mit normalem Blute nur im ersten Versuche wieder rückgängig gemacht werden konnte, während im zweiten Versuche dies nicht erreicht wurde.

In Versuch 3 sehen wir beim Einströmen der ersten Portionen des vergifteten Blutes (0,1 : 100) eine deutliche Erweiterung des Strombettes, dann eine Verengerung. Allmählig erfolgte eine Einstellung des Blutstromes auf 20 ccm pro Minute. Dieselbe Giftmenge, die vorher auf das noch ganz normale Organ erweiternd gewirkt hatte, machte bei einer erneuten Durchströmung eine deutliche Verengerung, die aber durch normales Blut wieder schwindet. Auch bei einer Concentration von 0,1 : 300 war noch eine verengernde Wirkung wahrnehmbar. Durchströmung mit normalem Blute schaffte, wenn auch langsam, wieder die früheren Verhältnisse. Bei einer Verdünnung von 0,1 : 900 erfolgte dagegen eine deutliche Verbreiterung des Stromes. Sogar eine Verdünnung von 0,1 : 1000 machte noch ebenfalls eine starke Verbreiterung, die sich durch normales Blut wieder beseitigen liess.

Das Resultat dieser Untersuchungen, welche sämmtlich bei einem constanten Blutdrucke von 110 mm Hg angestellt wurden, wäre somit folgendes: Durch **wenig** Solvin kommt es, wie beim Natron taurocholicum[1]), zu einer Erweiterung der Gefässe durch Abschwächung der Vitalität der Gefässganglien (d. h. der peripheren vasomotorischen Centren). Durch **viel** Solvin kommt es wie dort zu einer Verengerung der Gefässe durch Starre der abgetödteten Gefässwände.

VI. Wirkung der Solvinpräparate bei subcutaner Application.

Schon bei den intravenösen Injectionen war es mir aufgefallen, wie leicht an der Injectionsstelle Eiterungen auftraten, wenn auch nur wenige Tropfen der zu injicirenden Flüssigkeiten dabei ins Zellgewebe gelangten. Die Eiterungen waren in einzelnen Fällen so hochgradig, dass bei Injectionen in die Vena jugularis ext. eine dort am Halse aufgetretene Eiterung zu Senkungsabscessen Veranlassung gab, die schliesslich die Haut des Halses, der Brust und des Bauches unterminirte und damit natürlich eine Beobachtung der eigentlichen Solvinvergiftung unmöglich machte. Selbst peinlichste Sauberkeit bei den intravenösen Injectionen, ja Anwendung von Antisepticis, hinderten keineswegs immer das Auftreten einer Eiterung.

Trotzdem es unter solchen Umständen schon von vornherein wahrscheinlich war, dass auch bei Injectionen ins subcutane Zellgewebe Eiterungen auftreten würden, habe ich doch alle 4 Präparate noch genauer daraufhin untersucht. Auch musste ja untersucht werden, ob die bei Application ins Blut auftretenden typischen Vergiftungserscheinungen auch bei dieser Applicationsmethode zu Tage treten

[1]) Diese Institutsarbeiten Bd. 2, p. 130.

würden. Die Versuche wurden an Katzen und Ratten gemacht. Die Resultate waren dabei folgende: Es traten regelmässig bei allen 4 Präparaten, selbst wenn sie nur 3%ig angewandt wurden, bei subcutaner Injection ausgebreitete Eiterungen auf. Desinficiren der betreffenden Hautstelle, wo injicirt wurde, Desinfection der Pravaz'schen Spritze, Zusatz einiger Tropfen Sublimatlösung (1 pro mille) zur Injectionsflüssigkeit konnte das Auftreten einer Eiterung nicht hintanhalten. Allgemeinerscheinungen, wie sie bei intravenösen Injectionen vorkamen, traten hier niemals auf. Dies zwingt uns zu der Annahme, dass die Solvinpräparate vom Unterhautzellgewebe entweder nicht resorbirt werden oder nur in so geringen Mengen, dass es zu keinen nachweisbaren Störungen kommt. Sollten wirklich etwa grössere Mengen resorbirt werden, so müsste man annehmen, dass dieselben während der Circulation im Körper zerstört, resp. unschädlich gemacht werden. Dieses letztere ist jedoch sehr unwahrscheinlich, da Injectionen ins Blut, wie wir gesehen haben, eminent giftig sind.

In der Nichtresorbirbarkeit vom Unterhautzellgewebe aus zeigt das Solvin mithin eine bemerkenswerthe Uebereinstimmung mit Senegin und Cyclamin.

Wie wir uns gegenüber der Frage nach der Entstehung der Eiterung stellen sollen, ist nicht ohne Weiteres zu sagen. Experimentell die Angelegenheit absolut sicher zur Entscheidung zu bringen, war mit den mir zu Gebote stehenden Mitteln unmöglich. Nachdem aber jetzt von mehreren Autoren, wie Scheuerlen, Grawitz und Anderen [1]) bewiesen worden ist, dass es auch ohne Einwirkung niederer Organismen zum Auftreten eitriger Phlegmonen (chronischer granulirender Entzündungen) kommen kann, war es wünschenswerth, das Solvin nach dieser Richtung hin genauer zu untersuchen. Prof. Kobert ist dieser Aufgabe insofern später nachgekommen, dass er mit Solvinlösungen, welche durch 6maliges Kochen an 6 aufeinander folgenden Tagen sterilisirt worden waren und auf Nährgelatine etc. keine Keime zur Entwicklung kommen liessen, unter Anwendung einer Koch'schen Ballonspritze unter Beobachtung aller Cautelen Injectionen machte und ebenfalls Phlegmonen an Katzen eintreten sah. Damit dürfte bewiesen sein, dass die Solvine zu denjenigen Substanzen gehören, welche Entzündung [2]) ohne Bacterien zu erregen im Stande sind. Auch in dieser Beziehung gleichen die Solvine höchst wahrscheinlich allen Körpern der Sapotoxingruppe.

Es bleibt noch zu bemerken, dass auch bei den sterilen subcutanen Injectionen keine Allgemeinerscheinungen auftraten.

Es liegt nahe, zu vermuthen, dass gerade deshalb, weil bei subcutaner Injection an Warmblütern von den Solvinen wenig oder gar nichts resorbirt wird, es ganz wie bei den

---

[1]) Eine gute Zusammenstellung aller hierher gehörigen Versuche siehe im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1889, Bd. **25**, Heft 5 und 6.

[2]) Im Sinne von Thoma ist hier ein Austreten von Plasma und Blutkörperchen (mehr weissen als rothen) aus den auffallend erweiterten kleinsten Gefässen gemeint.

Körpern der Saponingruppe durch den permanenten Reiz der die Umgebung abtödtenden Substanzen zu so heftigen localen Reizerscheinungen kömmt.

Während nun bei Warmblütern nach subcutanen Injectionen von Solvin nie Allgemeinerscheinungen auftraten, zeigten sich solche bei Fröschen sehr deutlich. Auch darin wieder offenbart sich eine bemerkenswerthe Uebereinstimmung mit Senegin und Cyclamin.

Die Solvinpräparate wurden in verschiedener Concentration in den Rückenlymphsack von Fröschen injicirt. Sofort nach der Injection sind die Frösche äusserst unruhig, springen unter der Glasglocke einige Zeit (1—2 Minuten) unruhig umher, was wohl als Schmerzensäusserung aufgefasst werden kann, da ja den Solvinen, natürlich auch bei Fröschen, local-reizende Eigenschaften zukommen. Haben die Thiere sich beruhigt, so ist das Bild ein verschiedenes, je nachdem Dosen von 0,05—0,10 oder 0,01—0,05 injicirt worden sind. Im ersten Falle wird der Frosch bald apathisch, liegt auf dem Bauche, reagirt nur träge oder gar nicht auf äussere Reize. Selbst electrische Reize der einen Extremität rufen keine Abwehrbewegungen in der anderen hervor. Manchmal konnte man durch Reizung der Haut über dem Rückenmark doch noch Zuckungen in den Extremitäten auslösen. Meist geht aber die Vergiftung so rasch vor sich, dass selbst Reizung des freigelegten Rückenmarks keine Zuckung der Extremitäten hervorruft. Mit der Zunahme der Lähmung wird die Respiration auch oberflächlicher und sistirt schliesslich ganz. Das Herz ist in den meisten Fällen das ultimum moriens. Frösche von 30—40 g Gewicht leben bei Dosen von 0,05—0,10 g 1—10 Stunden. Bei kleineren Dosen zeigen die Thiere am ersten Tage kaum etwas Krankhaftes. Erst am nächsten Tage stellt sich dann Mattigkeit ein; bald treten auch Lähmungserscheinungen auf, und nach ca. 3—5 Tagen erfolgt der Tod der Thiere. Nach subcutaner Injection von 0,1 Ricinusöl-Solvin am Unterschenkel eines Frosches trat schon nach 15 Minuten eine deutliche Abnahme der Reflexe in der betreffenden Extremität auf, die schliesslich nach 40 Minuten in vollständigen Schwund derselben überging, worauf bald der Tod eintrat. Dosen von 0,05 liessen dasselbe constatiren.

Nach allem diesen gleicht das Solvin also auch darin den Saponinsubstanzen, dass bei localer Injection in eine Extremität diese zuerst abstirbt.

Die Resorption nach subcutaner Injection muss übrigens auch bei Fröschen nur eine beschränkte sein, da der dorsale Lymphsack selbst nach 3—4 Tagen noch theilweise Füllung zeigte. Eine Resorption ist aber jedenfalls vorhanden, da Allgemeinerscheinungen auftreten, welche sich im Schwunde der willkürlichen und reflectorischen Bewegungen äussern. Es wird sich also um eine durch die Solvinpräparate hervorgerufene Lähmung des Gehirns und Rückenmarks der Frösche handeln. Reizerscheinungen von Seiten des Nervensystems, wie Krämpfe, habe ich nie auftreten sehen.

Der Sectionsbefund bei solchen nach subcutaner Injection von Solvin gestorbenen Fröschen war ziemlich negativ. Nur die in der

Nachbarschaft der Injectionsstelle belegenen Muskeln zeigten ähnliche Veränderungen wie die auf S. 44 beschriebenen.

VII. Wirkung der Solvinpräparate auf Darmparasiten.

Küchenmeister[1]) war wohl der erste, der Vergiftungsversuche an Darmparasiten anstellte. Die Thiere wurden bei einer Temperatur von 25° in verdünnte Hühnereiweisslösung gesetzt, worin sie sich mehrere Tage lebend erhielten. Zu dieser Lösung wurden nun verschiedene Anthelminthica zugesetzt und deren Einwirkung auf die Thiere beobachtet. Letztere Versuche sind aber nicht mit aller Exactheit ausgeführt, und ich will daher mich nicht weiter über dieselben verbreiten. Im Jahre 1883 gab Bunge[2]) in seiner Arbeit über das Sauerstoffbedürfniss der Darmparasiten eine Flüssigkeit an, in welcher sich diese Parasiten, z. B. Ascariden, Tage lang halten. Diese Flüssigkeit besteht aus einem Gemisch von 1,0 ClNa und 0,1 Na_2CO_3 auf 100,0 Wasser. Darin halten sich Ascariden lebend 7—10—14 Tage. Ausserdem fand Bunge, dass Darmparasiten im Verhältniss zu anderen Thieren ein äusserst minimes Sauerstoffbedürfniss haben. Eigentliche Vergiftungsversuche bietet die Bunge'sche Arbeit nicht.

Gelegentlich seiner Untersuchungen über das Pelletierin studirte W. v. Schröder[3]) die Einwirkung desselben auf Bandwürmer, wobei er sich der Bunge'schen Lösung bediente. Hierbei fand sich, dass Taenia serrata in einer Lösung von Pelletierin 1 : 10000 nach 5 Minuten bewegungslos wurde, aber in reiner Salzlösung wieder zum Leben gebracht werden konnte, während nach 10 Minuten die Thiere schon todt waren. Neue Untersuchungen von Schröder[4]) über Wirkung verschiedener Gifte auf Ascariden zeigen das auffallende Factum, dass letzteren Thieren gegen gewisse intensive Gifte, wie Coniin, Cyankalium, arsenigsaures Natron erstaunliche Toleranz zukommt. Am toxischsten wirkten Nicotin und Sublimat.

Hier möchte ich auch anführen, dass Santonin keineswegs ein Ascariden abtödtendes Mittel ist, wie schon ältere Versuche von Falk[5]), Neumann[6]) und neuere von Schröder zeigen, sondern dass, wie Schröder meint, Santonin ihnen nur den Aufenthalt im Darm verleidet. Die Ascariden verlassen selbst nach grossen Santoningaben lebend den Darm ihres Trägers, was man leicht durch Einsetzen derselben in erwärmte Bunge'sche Lösung nachweisen kann. Auch Francesco Coppola[7]) bestätigt diese Angaben und findet, dass durch

---

1) Archiv für physiol. Heilkunde, 1851, Bd. **10**, p. 680.

2) Zeitschr. für physiol. Chemie, 1883, Bd. **8**, p. 48.

3) Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol. 1884, Bd. **18**, p. 394.

4) Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol. 1885, Bd. **19**, p. 290.

5) Froriep's Notizen 1852, p. 341 und 381.

6) Forensisch-chemischer Nachweis des Santonins und sein Verhalten im Thierkörper. Inaug.-Dissert. Dorpat 1883.

7) Sull azione fisiologica di alcuni derivati della santonina e contributo allo studio della santonina. Lo Sperimentale. Luglio 1887, p. 35. Referirt in Virchow-Hirsch, Jahresb. Jahrg. **22**, I, p. 426 und in Fortschritte der Medicin 1887, p. 765.

Santoninzusatz zu Salzlösungen, in denen Ascariden liegen, letztere zu Tage lang andauernden rhythmischen convulsivischen Bewegungen gebracht werden. Coppola glaubt, dass diese Bewegungen die Ascariden unfähig machen, sich gegen den peristaltischen Strom zu halten.

Mit den Solvinpräparaten habe ich einige Versuche über Einwirkung derselben auf Darmparasiten angestellt. Untersucht wurde die Einwirkung auf Ascaris mystax und Taenia serrata aus dem Katzendarm, sowie auf Taenia cucumerina und Botriocephalus latus aus dem Hundedarm. Die Parasiten wurden sofort nach dem Abtödten der Thiere in erwärmte Bunge'sche Lösung gebracht. In solchen Lösungen hielten sich die Parasiten bei einer Temperatur von 35—38° mehrere Tage. Von den Solvinpräparaten gelangten zur Verwendung das Ricinus-Solvin Müller-Jacobs und das Ricinusöl-Solvin Kirchmann. Leider konnten nicht alle Präparate durchgeprüft werden, da die Parasiten nicht immer in genügender Anzahl zu beschaffen waren.

Die beiden Solvine zeigten keine auffälligen Unterschiede in ihrer Giftigkeit auf Darmparasiten. Taenia serrata und cucumerina wurden in einer Lösung, die Ricinus-Solvin im Verhältnisse von 1:100 enthielt, in 1 Stunde abgetödtet. Bei einer Concentration von 1:200 erfolgte das Absterben in ca. 5 Stunden, bei einer solchen von 1:400 in ca. 16 Stunden. Die Controllthiere in Salzlösungen lebten mehrere Tage. Ein Botriocephalus latus, in Bunge'scher Lösung liegend, war bei einer Concentration des Solvins von 1 : 100 nach 16 Stunden vollständig zu Detritus zerfallen. Mikroskopisch waren nach dieser Zeit von den Structurelementen nur die Eier intact.

Ascariden zeigten sich im Vergleich mit Bandwürmern wie gegen alle Gifte, so auch resistenter gegen die Solvinpräparate. In einer 1%igen und 2%igen Lösung lebten die Thiere unbeschadet mehrere Tage. In einer 3%igen Lösung trat der Tod nach ca. 24 Stunden ein, bei einer 5%igen Lösung in 8 Stunden. Diese Versuche sind mit der Ascaris mystax aus dem Katzendarm angestellt worden. Wahrscheinlich wird Ascaris lumbricoides noch grössere Resistenz gegen das Solvin zeigen.

Diese Versuche zeigen, dass Bandwürmer von den Solvinen getödtet und vollständig zu Detritus aufgelöst werden, ja dass selbst Ascariden, welche gegen fast alle Gifte unempfindlich sind, darin absterben. Dies lässt sich nur erklären, wenn wir annehmen, dass die Solvine Protoplasmagifte sind, was ja auch schon nach den früheren Capiteln äusserst wahrscheinlich ist.

Von anderen niederen Organismen wurden noch Ascaris nigrovenosa, Opalinen und Flagellaten aus dem Froschdarm in ihrem Verhalten zu Solvin untersucht. Die Ascaris nigrovenosa lebte in einer 1%igen Lösung ca. 25 Minuten. Opalinen und Flagellaten wurden selbst in einer nur 0,5%igen Lösung in wenigen Minuten abgetödtet.

Dass das Solvin infolge seiner deletären Einflüsse auf Darmparasiten als Anthelminthicum Verwendung finden könne, glaube ich nicht annehmen zu können, da es erstens

nicht für den Träger der Parasiten unschädlich ist, und zweitens wohl schon im Magen zum Theil zur Resorption gelangen dürfte und somit nicht mehr genügend intensiv seine Wirkungen im Darm entfalten könnte.

VIII. Versuche über das ricinolsaure Natron.

Da man in dem relativ unreinen Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs wohl auch ricinolsaures Natron als Verunreinigung voraussetzen konnte, habe ich einige Versuche über dessen Einwirkung auf den Thierkörper angestellt.

Ueber diesen Körper habe ich in der älteren Literatur nur eine einzige kurze Angabe finden können. F. G. Krich[1]) und Buchheim, unter dessen Leitung die Arbeit Krich's gemacht wurde, nahmen jeder eine halbe Unze, d. h. also 15 g, ricinolsaures Natron innerlich und beobachteten nachher mehrere wässerige Stuhlentleerungen. (Die halbe Unze des Natronsalzes entsprach 2,5 Drachmen Ricinusölsäure und wirkte ebenso stark abführend, wie eine ganze Unze Ol. Ricini.) Die Fäces wurden eingedampft, pulverisirt, mit Alkohol ausgekocht. Der alkoholische Auszug wurde verdampft und mit Wasser behandelt. Die wässrige Lösung schied auf Zusatz von HCl keine Oeltropfen ab, enthielt also keine Oelseife. Sie schliessen daraus, dass das ricinolsaure Natron resorbirt wurde.

Einem Kaninchen von 1500 g habe ich 5,0 ricinolsaures Natron per Schlundsonde in den Magen gebracht. Das Thier blieb 8 Tage in Beobachtung und zeigte in der ganzen Zeit keinerlei pathologische Erscheinungen. Ausdrücklich will ich bemerken, dass keine Durchfälle auftraten und dass das Thier in der ganzen Zeit einen guten Appetit zeigte.

Weitere Versuche mit stomachaler Application sind nicht gemacht worden.

Versuche mit intravenöser Injection ergaben, dass Dosen von 0,1—0,2 g pro Kilo Thier (Hund) gut vertragen wurden. Die Thiere zeigten während der ganzen Beobachtungszeit, die sich über 2 Wochen ausdehnte, nichts Krankhaftes. Eine Dosis von 0,3 pro Kilo Thier (Hund 5900 g) rief dagegen den Tod des Versuchsthieres in 40 Stunden herbei, bei einer Dosis von 0,4 pro Kilo (Hund von 7300 g) erfolgte der Tod schon in 2 Stunden.

Bei der Section zeigte sich in hohem Grade der Gastrointestinaltractus afficirt. Schon äusserlich zeigte derselbe hochrothe Injection. Nach Eröffnung der Därme präsentirte sich eine dunkelroth gefärbte, stark geschwellte und getrübte Schleimhaut. Am stärksten zeigte sich der Dünndarm afficirt, nächstdem der Magen, relativ am wenigsten der Dickdarm. Ecchymosen waren nicht sichtbar. Mesenterialgefässe stark gefüllt; Leber, Niere und Milz waren sehr blutreich. Die Lunge zeigte ausgedehnte infiltrirte Stellen, welche auf der Schnittfläche vorquollen. Das Herz in Diastole,

[1]) Experimenta quaedam pharmacologica de Oleis Ricini, Crotonis et Euphorbiae Lathyridis. Dissertatio inaug. Dorpati 1857.

einige Gerinnsel in demselben, das Blut stellenweise lackfarben. Der zweite Versuch ergab genau denselben Befund. Wollte man in diesen Erscheinungen etwas für die Ricinolsäure oder deren Salze Specifisches sehen, so würde man sehr irren. Prof. Kobert hat nämlich durch seinen Schüler Franz Rassmann[1]) schon vor 9 Jahren zeigen lassen, dass auch ölsaures Natron bei Injection ins Blut giftig ist. Es handelt sich hier offenbar um eine allen Seifen zukommende Wirkung, welche wohl rein physikalischer Natur ist, indem dieselben durch die Erdalkalien des Blutes ausgefällt werden und dadurch schwere Circulationsstörungen verursachen.

Auf defibrinirtes Blut zeigte das fast neutrale ricinolsaure Natron eine ähnliche Einwirkung wie die Saponinsubstanzen, bestehend in einer Auflösung der rothen Blutkörperchen. Eine vollständige Trennung des Hämoglobins vom Stroma erfolgte noch bei einer Verdünnung von 1 : 3000, eine theilweise noch bei 1 : 5000. Auch diese Wirkung dürfte allen Seifen zukommen.

Bei Fröschen riefen subcutane Injectionen von 0,1 ricinolsaurem Natron den Tod in ca. 20 Stunden herbei. Der Tod erfolgte unter Aufhebung der Willkür- und Reflexbewegungen. Die Herzthätigkeit überdauert die Respiration. Bei der Section fand sich einige Mal ein Blutaustritt in die Musculatur des Bauches.

Obwohl somit die Vergiftung mit ricinolsaurem Natron in gewissem Grade Aehnlichkeit mit der Solvinvergiftung hat, so darf doch die Wirkung der Solvine nicht auf Beimengung von ricinolsaurem Natron geschoben werden, da diese Beimengung erstens nur eine minimale ist, und da zweitens auch chemisch reine Präparate, in denen von ricinolsaurem Natron sicher keine Spur nachgewiesen werden kann, solche Wirkungen entfalten.

Schluss.

Ueberblicken wir noch einmal die ganze Arbeit, so kommen wir zu dem Resultate, dass pharmakologisch und toxikologisch die Solvine den Saponinkörpern ungemein ähnlich wirken, wie sie ihnen auch in physikalischer Hinsicht, d. h. im starken Schäumen und im energischen Suspendirthalten feiner Partikelchen, sehr ähnlich sind. Man hat die Solvine dieser ihrer physikalischen Eigenschaften wegen zu Seifen verarbeitet, und Prof. Kobert hat die von Kirchmann in den Handel gebrachte Solvinseife an sich als recht brauchbar erkannt.

Wie weit die Solvine für die Behandlung von Wunden und Hautkrankheiten sich eignen, lässt sich zur Zeit noch nicht sagen; jedenfalls glaube ich durch meine Versuche hinreichend bewiesen zu haben, dass Prof. Kobert Recht hatte, wenn er zunächst die grösste Vorsicht in der Handhabung derselben anempfahl.

---

[1]) Ueber Fettharn. Inaug.-Dissert. Halle a. d. Saale 1880, p. 48.



Die amerikanische Presse [1]) freilich urtheilt anders, indem sie Kobert's Warnung mit folgenden Worten verwirft: „*Noch existirt kein einziges klinisches Factum, welches den Gebrauch des Solvins widerriethe und Kobert's theoretische Furcht begründete. Man braucht daher absolut keine Angst zu haben, dasselbe als Vehikel für äusserliche Arzneien zu verwenden.*“ Nach der in diesen Zeilen entwickelten Logik würde man also erst Angst zu haben brauchen, wenn ein Mensch daran gestorben ist; in Deutschland und Russland ist es aber Sache der Pharmakologie, vorher ihre warnende Stimme zu erheben, ehe ein nicht wieder gut zu machender Schaden erwachsen ist.

Was das ricinolsaure Natron anlangt, so erwies sich dasselbe bei Dosen von 0,1—0,2 g pro Kilogramm Thier selbst bei Einspritzung ins Blut als völlig unwirksam. Diese Thatsache ist deshalb von pharmakologischem Interesse, weil das am Schlusse dieses Bändchens zu besprechende crotonolsaure Natron schon bei ausserordentlich viel kleineren Dosen tödtlich wirkt.

Dass die nicht zu leugnende schädliche Wirkung grosser Dosen von Ricinolsäure, resp. deren Salzen mit der Giftwirkung der Ricinussamen nichts gemein hat, soll die hier folgende Arbeit Stillmark's zeigen.

---

[1]) Medical and Surgical Reporter, March 24, 1888; ferner The Medical World, 1888, Vol. 6, Nr. 8, p. 191.

II.

Ueber Ricin.

Von

Hermann Stillmark aus Reval.

Mit Zusätzen des Herausgebers.

A. Historisches.

I. Ueber die Ricinuspflanze und ihre Verwendung.

Die zur Pflanzenklasse der Euphorbiaceae gehörende Ricinuspflanze, auch Wunderbaum genannt, Ricinus communis L., war schon in den ältesten Zeiten bekannt. Calliaud[1]) fand die Samen derselben in einigen ägyptischen Sarkophagen, welche wenigstens 4000 Jahre alt sein mussten. Es kann ferner nicht mehr bezweifelt werden, dass sie der in der Bibel[2]) Kîkajôn genannte „Kürbis" des Jona sei; wenigstens treten fast alle Autoren, von denen ich z. B. Riem[3]) nennen will, dafür ein.

Auch die alten Griechen und Römer waren mit mindestens einer Species von Ricinus bekannt. Von den griechischen Schriftstellern erwähnen diese Herodot, Hippokrates, Theophrast[4]), Dioscorides, Strabo[5]), Nicander[6]).

Herodot[7]) erzählt: „*Das Oel, welches die im Marschland wohnenden Aegypter gebrauchen, wird aus der Frucht des Wunderbaumes* (σιλλικύπριον), *welchen sie auch* κίκι *nennen, gewonnen. Sie säen den Wunderbaum, welcher in Griechenland von selbst wild wächst. Dieser trägt seine übelriechenden Früchte sehr reichlich. Sie werden gesammelt, gestampft, gepresst oder geröstet und dann gekocht. So fliesst das Oel*

---

[1]) Dictionnaire universel de matière medic. par Mérat et De Lens, 1837, T. **4,** p. 34. Die Originalarbeit ist mir unbekannt.

[2]) Jonas, **4,** 6.

[3]) Riehm's Handwörterbuch des Biblischen Alterthums, 1884, Bd. **1,** p. 874.

[4]) Theophrast, Historia plantarum, I, **10,** 1.

[5]) **17,** 2.

[6]) Nicander, Theriaca, v. 676.

[7]) **2,** 94.

aus, welches ebenso gut wie Olivenöl in der Lampe brennt, aber vielen Rauch macht.“

Die Hippokratiker[1]) bedienten sich der Wurzel einer als κρότων bezeichneten, von allen Commentatoren als Ricinus communis L. gedeuteten Pflanze, innerlich gegen hysterische Zufälle und zur Hervorrufung der Menses, während das Oel auffallender Weise nicht erwähnt wird.

Nach Dioscorides[2]) wird das Ricinusöl (κίκινον ἔλαιον) folgendermassen gewonnen: *„Man nimmt die reifen Samen des Wunderbaumes (κρότων), trocknet sie in der Sonne, bis die Schale abfällt; dann wirft man sie, ohne die Schale, in einen Mörser, stösst sie sorgfältig, thut sie in einen mit Wasser gefüllten verzinnten Kessel und kocht sie. So geben sie ihr Oel von sich; es schwimmt auf dem Wasser und wird abgeschöpft. Die Aegypter verfahren anders; sie reinigen die Samen gut, mahlen sie dann auf einer Mühle und pressen das Mehl aus. Das Oel wird äusserlich und innerlich gebraucht.“* Was den Namen „κρότων“ anbetrifft, so sagt Dioscorides an einer anderen Stelle (IV, 161), dass derselbe von der Aehnlichkeit mit einem Thiere komme, welches κρότων (Hundszecke) heisst. Auch der lateinische Name „Ricinus“ deutet die Aehnlichkeit der Samen dieser Pflanze mit der Hundszecke (Ixodes Ricinus) an. Doch mag Wittstein[3]) mit seiner Behauptung Recht haben, dass der Name des Gewächses wohl zunächst aus dem griechischen κίκι, κίκινος entstanden und das Insekt Ricinus erst nach der Pflanze so benannt sei. Nach Wittstein (l. c.) scheint weiter das Stammwort des griechischen κικι im hebräischen Worte *kikar* (rundlich) zu liegen. Die Verwendung der Ricinuspräparate anlangend, empfiehlt Dioscorides das Oel gegen Krankheiten der Haut, des Gesässes und des Uterus. Auch zur Verbesserung schlechter Narben und gegen Ohrenschmerzen sei es gut. Es diene ferner als Zusatz zu Pflastern und erhöhe deren Wirksamkeit. Endlich diene es bei Hydrops, um wässerige Durchfälle zu erregen, und sei auch als Anthelminthicum brauchbar. Von den Samen sollen 3 (nach einer anderen, ganz unmöglichen Lesart 30) genügen, um im zerriebenen Zustande Schleim, Galle und Wasser per anum abzuführen und ausserdem Erbrechen zu erregen. Unser Autor, welcher ein recht kritischer Beobachter war, fügt dieser Kur aber die Bemerkung bei: ἔστι δὲ λίαν ἀηδὴς καὶ ἐργώδης ἡ τοιαύτη κάθαρσις, ἀνατρέπουσα στόμαχον ἰσχυρῶς, d. h. *eine derartige Purgation ist sehr unangenehm und lästig, da sie den Magen furchtbar mitnimmt.* Wir werden weiter unten noch Gelegenheit haben, die Richtigkeit dieser Beobachtung durch Beispiele zu illustriren. Der Samenbrei wird ferner äusserlich gegen Sommersprossen empfohlen. Die Blätter sollen gegen Oedem und Entzündung der Augen brauchbar sein, sowie Mastitis verhüten und erysipelatöse Processe beseitigen.

---

[1]) J. H. Dierbach, Die Arzneimittel des Hippokrates 1824. Hippocrates de nat. mul. 573; de morb. mul. 2, 670 (Editio Anutii Foesii Genevae 1657); ferner J. M. Raudnitz, Materia medica Hippocratis. Dresdae 1843, p. 17.

[2]) Dioscorides, De mat. med. I, 38. Die Uebersetzung ist aus H. O. Lenz, Botanik der alten Griechen und Römer (Gotha 1859, p. 657) entnommen.

[3]) G. C. Wittstein, Vollständiges etymol.-chem. Handwörterbuch etc. München 1847.

Plinius[1]) erwähnt Ricinus an zwei Stellen. Im Buch XV, Cap. 7, spricht er von künstlichen Oelen und sagt: „*Nächst dem Oel vom Oelbaum und dem von Chamelaea ist das vom Cici zu erwähnen, einem in Aegypten häufig wachsenden Baum, den einige Croton, andere Sili nennen; erst unlängst hat man dort angefangen, es zu bereiten. Er wächst auch in Spanien schnell zu der Höhe eines Oelbaumes heran, hat einen dem Steckenkraute ähnlichen Stengel, Blätter wie der Weinstock und Samen gleich denen kleiner und blasser Trauben. Bei uns nennt man ihn wegen der Aehnlichkeit seines Samens Läusebaum. Man kocht den Samen mit Wasser und schöpft das oben schwimmende Oel ab. In Aegypten dagegen, wo derselbe in reichlicher Menge vorkommt, presst man ihn, nachdem er mit Salz bestreut ist, ohne Anwendung von Feuer und Wasser aus. Zu Speisen eignet es sich nicht, wohl aber zum Brennen.*" Im Buch XXIII, Cap. 41, erzählt Plinius ferner: „*Das Ciciöl trinkt man mit gleichen Theilen warmen Wassers zum Abführen; namentlich aber soll es das Zwerchfell reinigen. Auch hilft es bei Gliederkrankheiten, allen Arten von Verhärtungen, bei Krankheiten der weiblichen Genitalien, der Ohren, bei Brandwunden, in Verbindung mit der Asche der Stachelschnecke aber bei Entzündung des Anus und bei Krätze. Es verbessert die Farbe der Haut und bewirkt, dass auf Glatzen das Haar wieder wächst. Den Samen, woraus es bereitet wird, rührt kein Thier an. Aus den Trauben macht man hellbrennende Lampendochte. Das Oel selbst aber gibt wegen seiner zu grossen Fettigkeit nur ein dunkles Licht. Die Blätter legt man frisch auf die Mammae und Augenflüsse, mit Essig auf die Rose, mit Wein gekocht und mit Zusatz von Gerstengraupen und Safran auf entzündete Theile. Für sich drei Tage lang auf das Gesicht gelegt, reinigen sie dasselbe.*"

Alexander v. Tralles[2]) kennt das Mittel nicht nur als Abführmittel, sondern auch als Anthelminthicum bei *breiten Würmern*. Aehnlich äussert sich Aëtius von Amida.

Galen erwähnt das Mittel nur ganz kurz als Abführmittel.

Paulus von Aegina[3]) unterscheidet ausdrücklich die abführende Wirkung der Samen von der des Oeles; die Blätter sollen wie die Samen, nur milder wirken.

Avicenna[4]) kennt das Ricinusöl als Abführmittel und Hautmittel, z. B. bei Scabies.

Der arabische Name der Pflanze ist nach Murray *Chevua*, nach W. Dymock[5]) *Khirvá*, der persische *Bedánjir*. Die alten muhammedanischen Schriftsteller erwähnen 2 Arten von Ricinus, rothen und weissen, halten aber die rothe für wirksamer. Sie geben Recepte sowohl für die Verwendung des Oels als für die der Samen, und zwar innerlich und äusserlich. Sie erklären 10 Samenkerne mit

---

[1]) Die Naturgeschichte des Cajus Plinius Secundus von G. C. Wittstein. Leipzig 1881.

[2]) Alexander von Tralles von Th. Puschmann. Wien 1878, Bd. 2, p. 594.

[3]) The seven books of Paulus Aegineta by Fr. Adams. London 1847, Tome 2, p. 170.

[4]) II, 2, 523.

[5]) The vegetable Materia medica of Western India. Second edition. Bombay and London 1885, p. 705.

Honig verrieben für ein genügendes Purgans. Wir werden später sehen, dass diese Dose genügt, um einen Menschen umzubringen. Einen Brei aus den zerdrückten Samen empfehlen diese Autoren bei Gicht und rheumatischen Schwellungen äusserlich aufzulegen; auch bei Entzündung der Brustdrüsen stillender Frauen soll er von Nutzen sein. Dieselben Eigenschaften sollen auch den Blättern, nur in geringerem Grade, zukommen. Der frische Saft wird als Emeticum und äusserlich bei Entzündungen des Auges empfohlen. Die Wurzelrinde soll als Purgans und Alterans innerlich und bei Hautkrankheiten äusserlich tauglich sein.

Die Inder kennen den Wunderbaum seit undenklichen Zeiten und benutzen namentlich das Oel der Samen als Abführmittel. Die Pflanze wird bereits im Susruta Ayurveda erwähnt. Der gewöhnliche Sanskritname ist *Eranda* und *Ruvuka*.

Wer sich noch für weitere Details der Geschichte des Ricinus interessirt, der sei auf die unter Schmid's Präsidium gemachte Arbeit von J. A. Fischer[1]) verwiesen.

Murray in seinem Apparatus medicaminum[2]) sagt, man habe noch vor wenigen Jahren, gestützt auf die Angaben von Geoffroy, Linné, Vogel, Cranz etc. die Ricinussamen für ein gefährliches Mittel gehalten, vor dessen Gebrauch man das Publikum warnen müsse. Dies Urtheil sei aber nur insoweit richtig, so lange von dem ganzen, noch von der Schale umgebenen Samen die Rede sei. Selbst da, wo der Ricinus communis einheimisch sei, ist der (ganze) Same verdächtig, so dass er von den Einwohnern[3]) nur zu einem oder zwei Stücken als drastisches Mittel genossen werde. So erzählt auch P. Canvane[4]), dass die Neger in Amerika durch den Genuss von 2 oder 3 Samen, denen sie Oel nachtrinken, einen Gebrauch, welchen sie 10—12 Tage fortsetzen, sich von eingewurzeltem Tripper und anderen venerischen Uebeln zu befreien suchen. Diese Versuche haben nach Murray ohne Zweifel zu dem Irrthum Anlass gegeben, dass die ganze Pflanze giftig und selbst ihr Anrühren, ja sogar ihre Ausdünstung und ihr Schatten schädlich sei. Diese irrige Meinung werde aber durch die Versuche von Bonelli[5]) widerlegt, welcher den Saft des Stengels und der Blätter mit dem Geschmack und mit chemischen Reagentien prüfte und keine hervorstechende Schärfe fand. Murray hält die Blätter für ein entschiedenes Heilmittel, denn am Feuer etwas welk gemacht, gäben sie, wiederholt aufgelegt, bei Podagra und Chiragra ein gutes Linderungsmittel ab; zerquetscht seien sie ein entzündungswidriges Mittel für die Augen; auch bei anderen Entzündungen und speciell bei der Rose könne man sie nach Rumph als Linderungsmittel appliciren; auf den Bauch gelegt, vertrieben sie Leibkneifen und Kolik. Mit Milch zu einem Kataplasma gekocht,

---

[1]) Dissertatio inaug. de Ricino americano. Erfordiae 1719.

[2]) Bd. 4 der unter dem Titel „Arzneivorrath" erschienenen deutschen Ausgabe. Braunschweig 1788, p. 216.

[3]) Man vgl. Thunberg, Dissert. de medicina Afrorum p. 4.

[4]) Dissertation on the oleum Palmae Christi s. oleum Ricini or, as it is commonly called, Castor-oil, on its uses in biliary calculous and other disorders. Second edition 1769 (die 1. Aufl. erschien 1764 in Bath).

[5]) Memoria intorno all' olio di Ricino volgare. Verona 1785, p. 8—10.

seien sie nach Browne[1]) ein vortreffliches Mittel, um Furunkel zur Reife zu bringen oder Vesicatorgeschwüre mit Neigung zu Brand zu heilen; in Essig eingeweicht heilten sie das Zittermal, die Krätze und den Grindkopf.

Die enthülsten Samen hält Murray für ungiftig.

Das käufliche Ricinusöl schildert Murray in Bezug auf Farbe und Schärfe sehr verschieden. Je weisser es sei, desto weniger purgirende Kräfte habe es. Durch wiederholtes Kochen mit Wasser verliere es nicht nur seine Farbe, sondern auch seine purgirenden Kräfte.

„Was die Alten“, sagt Murray, *„von der Wirksamkeit des Oleum cicini gerühmt haben, ist nicht von der Beschaffenheit, dass es die Neueren zu dem Gebrauche desselben sehr anreizen konnte. Weder die in Horto Malabarico* (T. 2, p. 59) *bemerkte purgirende und Kolikschmerzen stillende Eigenschaft desselben, noch die verschiedenen Arzneikräfte, welche der ehrwürdige Labat*[2]) *aufführt, noch das richtige Urtheil des Boerhave*[3]) *über die in der Schale steckende Schärfe und die Unschädlichkeit des Kernöles, noch andere hier und da vorkommende Bemerkungen über seine heilsamen Eigenschaften sind vermögend gewesen, selbiges bei den Europäern in Ansehen zu bringen. In unserem Zeitalter aber, vorzüglich zuerst durch die Erfahrungen der Engländer Fraser und Canvane, welche seinen Gebrauch auf den amerikanischen Inseln gesehen, wo es schon lange im Gebrauche gewesen, ist es der Vergessenheit entrissen worden und nachher durch die vereinigten Bemühungen dieser und einiger ihrer Landsleute und Ausländer als eines der wirksamsten und zugleich sichersten Arzneimittel bestätigt worden.“*

Wie alle Culturpflanzen, so kommt auch Ricinus communis L. in mancherlei Varietäten und Spielarten vor, wovon die nachstehenden nach Ph. L. Geiger[4]) die bekanntesten sein dürften:

1. Ricinus inermis Jacquin; 2. Ricinus undulatus Besser; 3. Ricinus viridis W. Udenow; 4. Ricinus africanus W. Udenow sive Ricinus arborescens Desfont; 5. Ricinus armatus Andrews; 6. Ricinus macrophyllus Hort. Berol.

In Bezug auf die Wirkung unterscheiden sich diese Varietäten so gut wie gar nicht, wenigstens so weit wir es bis jetzt wissen.

Das Vorkommen der Stammart, des Ricinus communis L., anlangend, ist zu merken, dass dasselbe sichergestellt ist für die tropischen und subtropischen Zonen von Asien und Afrika, für Griechenland, Ostindien, Nordamerika sowie für den Kaukasus, und zwar als wildwachsender Baum, während bei uns der Ricinus nur krautartig erscheint.

Die Samen haben, verschiedenen Varietäten entsprechend, verschiedene Grösse, Farbe und Zeichnung sowie eine ovale, etwas zusammengedrückte Gestalt. Meist sind sie blassgrau, mit gelblichen oder bräunlichen Streifen gezeichnet. Der Samenkern besteht aus

---

[1]) Natural history of Jamaica p. 350.

[2]) Jean Baptiste Labat war ein gelehrter Dominicaner, welcher 1663 bis 1738 lebte und uns unter dem Titel: „Nouveau voyage aux isles de l'Amérique, contenant l'histoire naturelle de ces pays (Paris 1722)“ ein sechsbändiges schätzenswerthes Werk hinterliess. Ueber Ricinus handelt T. 3, p. 281.

[3]) Historia plantarum horti Lugdun. Bat. p. 335.

[4]) Pharmac. Botanik II. Aufl., 2. Hälfte, p. 1241.

einem öligen Eiweisskörper und einem Embryo, dessen Samenlappen häutig oder blätterig sind.

Man gewinnt das Oel aus dem Samen in verschiedener Weise, und zwar scheint die Bereitungsweise von Einfluss auf die Wirkung zu sein. Während in einigen Gegenden das Oel „heiss gepresst" oder gar mit Alkohol extrahirt wird, zieht man in Frankreich und Italien diesen Methoden die des „kalten Pressens" vor. Nach Ansicht französischer und anderer Autoren ist dieses die einzige rationelle Art der Darstellung, weil bei Anwendung dieser — im Gegensatze zu den anderen — keine Spur des Ricinusgiftes in das Oel übergehe.

Es dürfte von Interesse sein, die Methode der Oelbereitung[1]) kennen zu lernen, welche gegenwärtig sowohl in Russland als in Italien, und zwar vorzugsweise in der Provinz Verona, üblich ist. Nach Enthülsung der Samen durch zwei rotirende Walzen und Reinigung durch ein Windrad werden die schlechten Kerne sorgfältig entfernt. Die gesunden und reinen dagegen werden zerstampft und in Räumen, deren Temperatur etwa 22° ist, in länglichen starken Pressbeuteln von Hanf zwischen eisernen und auf 32°—33° erhitzten Platten der Wirkung einer hydraulischen Presse ausgesetzt. Das Oel, das auf diese Weise gewonnen wird, stellt die erste Qualität dar; eine zweite wird dadurch erhalten, dass man die Presskuchen der ersten wieder zerstampft und zwischen eisernen Platten, die auf 38°—40° erhitzt sind, noch einmal auspresst. Man gewinnt auf diese Weise im Durchschnitte 40 % Ricinusöl. Das so gewonnene Veroneser Oel erster Qualität ist geschmacklos und schwächer purgirend als das andere.

II. Ueber die Bestandtheile des Ricinus.

1. Ueber das resp. die toxischen Principien.

Wenn es auch den Aerzten früherer Jahrhunderte bekannt war, dass im Ricinus und speciell in dem Samen ein giftiger Körper enthalten sei, so gingen doch die Ansichten über die Natur des toxischen Princips sowohl als auch in der Frage, in welchen Theilen des Samens die giftige Substanz enthalten sei, stark auseinander.

a) Den Sitz des Giftes anlangend, suchte man nach Husemann[2]) das toxische Princip bald im Perispermium, bald im Embryo, bald in den Cotyledonen. Während die älteren Forscher, wie Joh. Jacob Plenk[3]), Conrad Moench[4]), Johann Albrecht[5]), sich wie der oben angeführte Murray mit grosser Entschiedenheit dafür aussprachen,

[1]) Wiggers und Husemann, Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmacognosie, Pharmacie und Toxikologie 1866, nach Pharm. Journ. and Transact. 1866, 2. Ser., Bd. 8, p. 250.

[2]) Handbuch der Toxikologie 1862, p. 445.

[3]) Plenk, J. J., Toxikol. 1785, p. 159.

[4]) Moench, Conrad, Syst. Lehre etc. von denen gebräuchlichsten einfachen und zusammengesetzten Arzney-Mitteln. 1795.

[5]) Albrecht, Joann. Frid. etc., Commentatio, in qua proponitur recensus eorum alim. etc. 1806, p. 36.

dass in der Schale und der äusseren dünnen Haut, die den Kern umhüllt, der giftige Stoff sich befinde, versichern Perleb[1]), Jussieu[2]) und Deyeux, dass derselbe ausschliesslich in dem Embryo enthalten sei, während noch Andere, wie Boutron-Charlard und Henry jun.[3]) den Eiweisskörper für den alleinigen Sitz desselben halten. Soubeiran[4]) fand, dass wenigstens bei den Samen von Jatropha Curcas, den sogen. Semina Ricini majoris, auch die übrigen Theile des Samens noch sehr stark drastisch wirken. Nach den neuesten Untersuchungen Werner's[5]), dessen vortreffliche Arbeit ich noch mehrfach zu citiren Gelegenheit haben werde, erscheint es als ausgemacht, dass das giftige Princip vorwaltend im Embryo, aber auch im Endosperm, nicht jedoch in der Schale zu suchen sei.

b) Ueber die Natur des giftigen Princips und seine Identität resp. Nichtidentität mit dem abführenden herrschen, wenn möglich, noch grössere Differenzen in den Ansichten der Autoren. Es sei mir gestattet, diese Ansichten einer ausführlicheren Besprechung zu unterziehen.

Nach Soubeiran[6]) beruht die purgirende Eigenschaft der Samen und des fetten Oels auf der Gegenwart theils einer harzigen Substanz, ähnlich der in den Croton-Samen enthaltenen, theils einer scharfen fetten Säure, deren Menge sich mit dem Alter (durch Ranzigwerden des Oels) vermehrt.

Orfila[7]) nimmt — übereinstimmend mit Anderen — an, dass die Schärfe des Samens von der Ricinsäure abhängt.

Nach Wayne[8]) scheint die grössere cathartische Kraft der Ricinusbohnen und der Presskuchen durch die Gegenwart eines sauren Körpers bedingt zu sein, der im neutralen Oele nur wenig löslich sei und aus seiner alkoholischen Lösung durch Bleiacetat abgeschieden werden könne.

O. Popp[9]), der die Circularpolarisation des Ricinusöls untersucht und constatirt hat, dass dasselbe die Ebene des polarisirten Lichts nach rechts drehe, und zwar im Gegensatz zu allen übrigen Oelen, die sich gegen polarisirtes Licht indifferent verhielten, glaubt nun auf Grund dieser und der Thatsache, dass sich ein constanter Stickstoffgehalt im Oele nachweisen lasse, annehmen zu müssen,

---

1) K. J. Perleb, Aarau 1818. Genauerer Titel mir unbekannt. Citirt nach Marx, Lehre von den Giften, Bd. 2, p. 96.

2) De Candolle, Essai sur les propr. d. plantes p. 263. Citirt nach Pereira's Handbuch der Heilmittellehre, bearbeitet von Buchheim 1848. Bd. 2, p. 217.

3) Journal de Pharmacie, T. 10, p. 466. Citirt nach Pereira's Handbuch der Heilmittellehre, bearbeitet von Buchheim 1848, Bd. 2, p. 217.

4) Nach F. L. Strumpf, Arzneimittellehre. Berlin 1855, Bd. 1, p. 220.

5) Werner, Emil (Warschau), Ueber Ricinin und den wirksamen Bestandtheil der Ricinussamen. Pharmaceut. Zeitschr. für Russland 1870, Nr. 2, p. 33. (Werner war bis zur Russificirung Warschau's Professor der Pharmacie daselbst.)

6) Journ. de pharm. 1829, T. 15, p. 507.

7) M. P. Orfila, Lehrb. d. Toxikol. Nach der 5. Aufl. bearbeitet von Dr. G. Krupp. Th. 2, p. 102 und 103.

8) Wiggers und Husemann, Jahresb. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharmacie und Toxikologie 1881 und 1882; nach Archiv der Pharmacie, dritte Reihe, Bd. 20, p. 237.

9) Archiv der Pharmacie, 1871, Bd. 195, p. 233.

dass die purgirenden Eigenschaften des Oels nicht diesem selbst, sondern dem Gehalte desselben an einem stickstoffhaltigen Bestandtheile zuzuschreiben seien. Dieser Bestandtheil sei ein Alkaloid, welches wie fast alle Alkaloide die Eigenschaft habe, das polarisirte Licht abzulenken. Es würden demnach bei der Oelgewinnung gewissermassen nur zufällig stickstoffhaltige Bestandtheile von dem Oele aufgenommen und letzterem dadurch medicinische Wirkungen verliehen.

R. Buchheim[1]) glaubte, dass das indifferente Ricinusöl keine besondere Einwirkung auf den Organismus äussere, sondern dies erst dann thue, wenn es verseift wird, oder wenn ihm, wie dies bei dem officinellen Crotonöl der Fall ist, die bei der Verseifung entstehenden Producte bereits beigemengt sind. „*So würde es sich erklären,*" fährt Buchheim fort, „*warum jene Oele nicht schon im Munde und Magen, sondern erst im Dünndarm zur Wirksamkeit gelangen.*" Die bei der Verdauung entstehenden wirksamen Stoffe seien Zersetzungsproducte von unbekannten Körpern, die schon den indifferenten Oelen beigemengt waren und an denen das Ricinusöl sehr arm, das Crotonöl dagegen sehr reich ist. Nach Buchheim's Ansicht ist mit der Annahme sehr wenig gewonnen, dass es Harze seien, da die verschiedenartigsten Körper unter dem Namen „Harz" zusammengeworfen zu werden pflegen. Aus der Entstehung jener Stoffe, sowie dem Umstande, dass dieselben den Oelsäuren so hartnäckig anhängen, möchte er schliessen, dass sie saurer Natur, also Harzsäuren seien.

E. Werner's[2]) Versuche, das purgirende und toxische Princip der Ricinussamen zu isoliren, haben nicht zum Ziele geführt. Es waren Versuche, die er mit Wolfring und Dobieszewski theils an Hunden, theils an Menschen anstellte. Die Resultate seiner schon S. 65 citirten Arbeit sind folgende:

1. Das Ricinusöl enthält das purgirende und toxische Princip in viel geringerer Menge als die Samen.

2. Das active Princip löst sich in absolutem Alkohol, Aether und Benzin nicht, denn der Rückstand der so behandelten zerstampften Samen wirkt ebenso stark wie die nicht extrahirten.

3. Es ist in kaltem Wasser löslich; der kalte Auszug aus vorher mit Alkohol entfetteten Samen wirkt fast ebenso stark wie die entsprechende Samenmenge: bei einer Dosis von 4—8 g, mit 60 g Wasser gefertigt, traten beim Menschen einige schmerzlose, flüssige Stühle, mitunter auch Erbrechen auf, während bei einem erwachsenen Hunde schon 1 g genügte, um eine starke Wirkung hervorzubringen.

4. Es zersetzt sich leicht, besonders in der Wärme.

5. Es lässt sich aus der wässerigen Lösung weder durch Fällen mit 4 Vol. 90° Alkohol, noch durch Behandeln mit Bleiessig gewinnen.

6. Selbst durch Abdampfen im Vacuum über Schwefelsäure erhaltenes Extract ist in grossen Mengen (bis zu 20 g) wirkungslos.

---

[1]) Ueber d. pharmakol. Gruppe des Crotonöls. Virchow's Archiv 1857, Bd. 12. — Vgl. Krich, Experimenta quaedam pharmacologica de Oleis Ricini, Crotonis et Euphorbiae Lathyridis. Dissert. inaug. Dorpati 1857.

[2]) Vielleicht hat Werner in polnischen Journalen neuere Versuche mitgetheilt; ich habe danach vergeblich gesucht.

7. Das wirksame Princip der Ricinussamen ist kein Harz und entsteht auch nicht durch Einfluss von Wasser aus einem supponirten Ricinamygdalin durch Spaltung, da sich der beim Anstossen mit Wasser, und besonders bei Kalilaugenzusatz wahrnehmbare Geruch auch nach zuvorigem Ausziehen mit Alkohol entwickelt und bei den süssen Mandeln in gleicher Weise auftritt.

8. Es findet sich vorwaltend im Embryo, aber auch im Endosperm, nicht dagegen in den Schalen.

Werner erkannte ferner in dem von Tuson (s. u.) angeblich isolirten Alkaloid Ricinin eine nicht stickstoffhaltige Substanz, und zwar eine Verbindung von Magnesia mit einer eigenthümlichen Säure, welche verschieden von Wein-, Citronen- und Apfelsäure ist. Er fand für das sogen. Ricinin die Zusammensetzung $C_{11}H_{20}O_{10}Mg_2 + 6H_2O$.

Was nun dieses eben erwähnte Alkaloid Ricinin anbetrifft, so will es R. V. Tuson[1]) im Jahre 1864 dargestellt haben. Man erhält es nach ihm durch wiederholtes Auskochen der zerquetschten Samen mit Wasser, Verdampfen des vom fetten Oel getrennten Auszugs zur Extractconsistenz und Behandeln des Extracts mit siedendem Alkohol. Das erkaltete Filtrat wird von der abgeschiedenen harzartigen Materie getrennt und nach dem theilweisen Abdestilliren des Alkohols der Ruhe überlassen, wo sich das Ricinin krystallinisch absetzt. Es bildet nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol unter Zusatz von Thierkohle rectanguläre Prismen oder Tafeln von schwach bitterem, dem der bitteren Mandeln etwas ähnlichem Geschmack. Es schmilzt zu einer farblosen, beim Erkalten nadelförmig krystallisirenden Flüssigkeit und sublimirt, wie es scheint, unverändert. Es löst sich leicht in Wasser und Alkohol, nur wenig in Aether oder Benzol, und färbt sich, in concentrirter Schwefelsäure gelöst, auf Zusatz von etwas zweifach-chromsaurem Kali grünlich. Jodsäure ist, selbst in der Wärme, ohne Einwirkung auf die Base. Dieses Alkaloid wirke weder giftig noch purgirend.

Tuson[2]) weist die von Werner aufgestellte Behauptung, dass sein Ricinin kein Alkaloid sei und viel Asche hinterlasse, mit folgenden Ausführungen zurück: Das Ricinin, das er aus Ricinussamenkuchen (aus Indien und Italien) dargestellt habe, zeigte die Eigenschaft, bei vorsichtigem Erhitzen zu einer farblosen beweglichen Flüssigkeit zu schmelzen, die beim Erkalten zu einem Haufwerke von Nadeln erstarrte. Beim Erhitzen zwischen zwei Uhrgläsern sublimirte es anscheinend ohne Zersetzung. Wurde es auf Platin stark erhitzt, so verbrannte es mit stark leuchtender Flamme ohne Asche; beim Erhitzen mit festem Kalihydrate entwickelte es Ammoniak, enthalte also Stickstoff; nach Péligot's Methode wurde in dem Ricinin aus indischen Presskuchen 20,79 %, aus italienischen 20,39 % N gefunden.

Mir ist es nicht bekannt, ob Werner diese Polemik mit Tuson

---

[1]) Quaterly Journal of the Chem. Soc. T. 2, p. 195. Citirt nach dem Cannstatt-Eisenmann'schen Jahresb. 1864. — Vgl. auch H. Will, Jahresb. üb. d. Fortschr. d. Chemie etc. 1864, p. 457; ferner Erlenmeyer's Zeitschr. f. Chemie u. Pharm. 1864 und Buchner's Repertorium f. Pharmacie 1865.

[2]) Chemical News. 1870, T. 22, p. 229. Citirt nach Chem. Centralblatt, dritte Folge, Jahrgang 2, 1871, p. 21.



weiter fortgesetzt hat. Andererseits lag auch für mich keine Veranlassung vor, zur Beurtheilung dieser streitigen Frage eigene Untersuchungen anzustellen, weil, wie Tuson selbst sagt, sein Ricinin nicht das toxische Princip der Ricinussamen repräsentire, während ja meine Untersuchungen gerade letzteres zum Gegenstande haben.

Im Jahre 1860 legte Petit[1]) der Pariser École de Pharmacie eine Arbeit über Ricinus vor, in der er über ein von ihm gefundenes Alkaloid Ricinin spricht, das er durch Kochen mit Alkohol von 56° C. erhalten haben will. Dieses Alkaloid sei von weisslich-grauer Farbe, leicht löslich in Wasser und Säuren, wenig löslich in Oelen, löslich in Alkohol von 56°, dagegen unlöslich in concentrirtem Alkohol und in Aether. Nach der Ansicht des betreffenden Referenten des Dictionnaire encyclopédique, dem ich diese Angaben entnehme, sowie nach meiner eigenen scheinen das Tuson'sche und Petit'sche Ricinin keineswegs identische Körper zu sein.

Boerner[2]) hat das Tuson'sche Alkaloid ebenfalls nicht gefunden; dagegen erhielt er eine dem Emulsin ähnliche Substanz, als er den Pressrückstand mit Wasser zur Emulsion verrieb und diese mit Aether anhaltend schüttelte. Nach Abhebung der oberen, das Fett enthaltenden Schicht wurde durch Zusatz von Alkohol zur unteren Emulsin hergestellt. Dieses entwickelte mit Amygdalin und Wasser nach einigen Tagen Blausäuregeruch.

Bower[3]) glaubt dagegen, dass in dem Kern neben einem Proteinstoffe noch eine dem Amygdalin ähnliche Substanz in den Ricinussamen vorhanden sei, welche im Contact mit Wasser die Entstehung eines widrig riechenden, giftigen, die Verdauungswege irritirenden Körpers veranlasst.

Auch Ritthausen[4]) konnte eine Blausäureentwicklung bei Behandlung des Ricinuspulvers mit Wasser oder Kaliwasser mit Sicherheit constatiren, woraus er, wie Bower, auf einen Gehalt an Amygdalin schloss. Bei den Versuchen der Darstellung des Amygdalins konnte es aber nicht erhalten werden, es verblieb vielmehr eine sirupöse Masse, welche, mit wenig zerriebenen süssen Mandeln vermischt und erwärmt, beträchtliche Mengen Blausäure entwickelte. Daraufhin sieht Ritthausen sich veranlasst, auf einen beträchtlichen Gehalt der Ricinussamen an Amygdalin zu schliessen, so lange nicht nachgewiesen werden könne, dass noch andere Körper existiren, die sich unter denselben Umständen in derselben Weise unter Blausäureentwicklung zersetzen.

Es ist interessant, dass verschiedene Autoren, wie es scheint, vollkommen unabhängig von einander, zu demselben Resultate gekommen sind, eine blausäurebildende Substanz im Ricinussamen annehmen zu müssen, wenn auch ihre Interpretation dieser

---

1) Dictionnaire encycloped. des sciences méd. 3. sér., T. 5, p. 40.

2) Americ. Journ. of Pharm. 4. Ser., Vol. 48, p. 481. Citirt nach Wiggers und Husemann, Jahresb. üb. d. Fortschr. etc. 1876.

3) Journ. de pharm. et de chim. Citirt nach Hager, Handbuch, Th. 2, 1880, p. 810. Das Original konnte ich nicht finden.

4) H. Ritthausen, Die Eiweisskörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte und Oelsamen. 1872. Ich komme auf diese wichtige Monographie noch vielfach zurück.

Thatsache wesentlich differirt. Während also Boerner sich nur für eine dem Emulsin ähnliche Substanz ausspricht, nehmen Bower und Ritthausen einen amygdalinartigen Stoff an, und Tuson endlich will nur einen Bittermandelgeschmack an seinem Alkaloid nachgewiesen haben.

Die eben besprochenen Angaben veranlassten mich dazu, einige Versuche in dieser Richtung anzustellen, um so mehr, als ja Bower direct den aus der amygdalinähnlichen Substanz mit Wasser sich bildenden Körper für die giftige, die Verdauungswege irritirende Wirkung verantwortlich macht. Ueber die Resultate dieser Versuche werde ich unten berichten.

Für einen fermentativen Process bei der toxischen Wirkung der Ricinussamen spricht sich auch Pécholier[1]) aus. Er glaubt, dass das giftige Princip derselben nicht ursprünglich präformirt sei, sondern erst im Organismus sich bilde, woher er das späte Auftreten der Krankheitssymptome ableitet (vgl. die Casuistik). Ferner vermuthet er, dass die Bedingungen zur Entwicklung des Giftes im Dünndarme günstiger seien als im Magen, vielleicht wegen der fetten Körper, aus denen die Ricinussamen zusammengesetzt sind.

Im Jahre 1884 will L. Brasse[2]) in jungen Ricinussamen ein diastatisches Ferment nachgewiesen haben. Ob dieses mit dem giftigen Ferment identisch ist, fragt sich.

In neuester Zeit hat endlich Benecke[3]) die Frage über die giftige Wirkung des Ricinuskuchens einer Untersuchung unterzogen und folgende Resultate erhalten. Bei der Ricinusvergiftung handle es sich um Pilze, welche indirect die giftige Wirkung dadurch herbeiführen, dass sie im Ricinussamen vorhandene ungiftige Stoffe in giftig wirkende umsetzen. Zu dieser Annahme ist Benecke auf Grund folgender Thatsachen resp. Angaben gelangt:

1. Der Ricinuskuchen ist sehr zur Pilzbildung geneigt;
2. es wurde kein einziger pilzfreier Ricinuskuchen gefunden;
3. das giftige Princip ist anscheinend im Kuchen reichlicher als im Oel vorhanden;
4. bei den Chinesen soll das Oel in frischem Zustande als Speiseöl genossen werden;
5. beim Zutritt der Luft wird das Oel ranzig und darf in keinem Falle mehr innerlich angewandt werden, da es höchst schädliche, selbst giftige Eigenschaften annimmt.

Benecke hat ungefähr 10 verschiedene Muster von Ricinuskuchen mikroskopisch untersucht und stets in ihnen sowohl Bacterien in grosser Menge, als auch sprosspilzähnliche Formen gefunden; letztere fand er auch, als er keimfähige Ricinussamen zu Brei zerstampfte, mit kochendem Wasser mehrmals das Oel extrahirte und dann den theilweise entölten Brei etliche Tage in einer Schale offen stehen liess. Verfasser betont in seiner Abhandlung ausdrücklich, dass es

---

1) G. Pécholier, Étude sur l'empoisonnement par les semences du Ricin 1869.

2) Compt. rend. T. 99, p. 878—879. Citirt nach Maly, Jahresb. üb. die Fortschritte der Thierchemie 1884.

3) F. Benecke, Ueber die giftige Wirkung des Ricinuskuchens. Zeitschr. d. allg. österr. Apothekervereins, Jahrgang 1887, Nr. 26, p. 421.

sich bei der Annahme der Pilzwirkung nur um eine „Muthmassung und nicht mehr!“ handle.

Die Angaben Benecke's veranlassen mich, nochmals auf das Ricinusöl, welches eigentlich hier nicht den Gegenstand meiner Untersuchungen bildet, kurz einzugehen.

Wegen der älteren darauf bezüglichen Literatur verweise ich auf Mérat et De Lens, Dictionnaire universelle de Matière médicale[1]). Die Behauptung, die Schalen verliehen dem Oele einen scharfen unangenehmen Geschmack, stammt nicht von La Cassagne[2]), wie vielfach angegeben wird, sondern wurde, wie schon S. 63 angeführt ist, bereits von Boerhave[3]) und J. A. Murray[4]) ausgesprochen. Boutron-Charlard und der jüngere Henry widerlegten diese Angabe. Guibourt[5]) behauptete dann weiter, man müsse beim Ricinus zwei Arten von „Schärfe“ unterscheiden, eine den Samen entstammende und eine sich aus dem Ranzigwerden herschreibende. Die reizenden Eigenschaften des Oels stammten nur aus letzterer Ursache. Wolle man ein mildes, ungiftiges Oel, so koche man die Samen. In Westindien gewinnt man in der That aus Ricinussamen, welche ihrer Keime beraubt sind, ein nur wenig actives Oel, so dass man es dort zu Speisen verwendet. Schleiden[6]) meint freilich, es wirke nur desshalb nicht abführend, weil die Eingeborenen daran gewöhnt seien. Für die letztere Annahme spricht folgende viel besprochene Angabe von S. Martin[7]): „*In China gehört das Ricinusöl zu den täglichen Lebensbedürfnissen. Es wirkt auf Chinesen nicht purgirend, weil sie von Klein auf daran gewöhnt sind. Dergleichen chinesische Gerichte können aber anderen Völkern sehr übel bekommen. So glaubten sich vor etwa 30 Jahren französische Gesandte durch einige Mandarinen vergiftet, von denen sie zu einem Gastmahle eingeladen waren. Alle Speisen hatte man nämlich mit Ricinusöl bereitet, und die Fremden bekamen durch ihren Genuss heftigen Durchfall. Zum Glück klärte sich die Sache bald in der Art auf, dass die Chinesen nicht in den Verdacht einer verbrecherischen Handlung kamen.*“

Kehren wir nach dieser Abschweifung zu den Arbeiten der letzten Jahre über die wirksame Substanz der Samen zurück, so ist noch eine Arbeit zu nennen, welche erst, nachdem die vorliegende bereits als Dissertation gedruckt war, in Dorpat, und zwar in Gestalt eines Referates zugängig wurde. (Das vom Verfasser Dixson[8]) an Prof. Kobert gesandte Exemplar der Originalarbeit scheint auf dem Wege von Australien nach Dorpat verloren gegangen zu sein, und das Journal, in welchem die Arbeit erschienen ist, ist in Dorpat nicht

---

1) Tome quatrième. Bruxelles 1837, p. 84—88.
2) Lettre sur l'huile de ricin. Bull. de Pharm. T. **1**, 1809, p. 379.
3) Historia plantarum horti Lugduni Batavorum p. 335.
4) Arzneivorrath Bd. **4**, p. 220. Braunschweig 1788.
5) Observation sur l'huile de ricin. Journ. de chimie médic. 1825, T. 1, p. 108.
6) Andererseits sagt Schleiden allerdings in seinem Handbuche der botanischen Pharmakognosie (1857), *nur der Keimling sei giftig*; *die davon befreiten Samen könne man ruhig essen.*
7) Wittstein's Vierteljahrsschrift Jahrgang 1863.
8) Thomas Dixson, On the active principle of Castor oil. Med.-chir. Transact. T. **52**, 1887, p. 107; Virchow-Hirsch, Jahresb. 1887, Bd. **1**, p. 436.

zu haben.) Ich musste mich daher begnügen, noch nachträglich hier ein von Husemann gegebenes Referat zu reproduciren.

Der leider zu früh verstorbene Petersburger Forscher Bubnow hatte unter Schmiedeberg eine Untersuchung der Ricinussamen angefangen, deren Vollendung durch Bubnow's Tod vereitelt wurde. Dixson setzte unter Schmiedeberg diese Versuche fort und fand wie Bubnow als actives Princip in den Samen ein zu den Säureanhydriden gehöriges Glycosid, welches sich mit dem abführenden Principe des Oels als nicht identisch erwies. Bubnow und Dixson erhielten dieses Gift zuerst durch Extraction der entfetteten Samen mit einer Säure, Filtriren und Fällen mit Alkali. Das active Präcipitat, welches bei Anwendung von 1—4%iger Salzsäure erhalten wird, bedingt Erbrechen, Purgiren und Collaps, mitunter mit folgendem Fieber und Albuminurie, wobei die Diarrhöe oft erst nach 12 Stunden beginnt und der Tod nach 24 Stunden eintritt, worauf bei der Section leichte Entzündung des Pylorus, Röthung besonders der Subserosa mit zerstreuten Extravasaten und Schwellung der Drüsen im Dünndarm, Schwellung und dunkle Röthung der Mesenterialdrüsen, Röthung des Cöcum in mehr als der Hälfte seiner Ausdehnung und einzelne Extravasate in den Lungen constatirt werden. Grössere Ecchymosen fanden sich bei interner Einführung am Anfang und Ende des Dünndarms, fehlten aber bei der subcutanen Application, wo dagegen Extravasate unter der Serosa und im Mesenterium, sowie auch in anderen serösen Organen eintraten. Auch durch Extraction mit Wasser und Fällen mit Alkohol lässt sich das active Princip isoliren, das jedoch immer noch Eiweisssubstanz enthält. Völlig rein, d. h. also eiweissfrei, erhielt es Schmiedeberg durch Fällen des schwach sauren wässerigen Auszugs mit Chlorcalcium und später mit Natron, wobei neben dem Kalkhydrat auch das Glycosid niederfällt, das durch wiederholtes Auswaschen mit alkalisch gemachtem Wasser gereinigt, durch Oxalsäure frei gemacht und durch Zusatz von 2 Theilen Alkohol oder Aether gefällt wird. Durch Erhitzen wird die Substanz leicht inactiv, da sie schon unter dem Siedepunkte des Wassers sich zersetzt, so dass Ricinusölkuchen durch Kochen leicht entgiftet wird. Aus Ricinusöl kann dieselbe nicht erhalten werden; auch bedingen tödtliche Mengen Ricinusöl (60 g bei Kaninchen) nur Darmcatarrh und nicht Darmentzündung. Durch Alkohol aus den Samen extrahirtes Oel fand Dixson nicht stärker wirksam als ausgepresstes. Ricinolsäure erwies sich in Dosen bis zu 1 g beim Menschen als wirkungslos oder erregte nur etwas Nausea. Beim Kaninchen wirkten 17 g derselben nur schwach purgirend. Olivenöl nahm aus Ricinussamenpresskuchen nichts auf. Aus frischen Blättern von Ricinus communis konnte Dixson das toxische Princip nicht isoliren.

Endlich hat sich auch Schmiedeberg[1]) selbst in der Ricinusfrage ausgesprochen, und zwar ebenfalls erst, nachdem vorliegende Arbeit bereits als Dissertation erschienen war. Er sagt wörtlich: *„Im Ricinusöl hängt die Wirksamkeit nicht von der Ricinolsäure ab.*

[1]) O. Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. Zweite Auflage. Leipzig 1888, p. 174.



In den bei der Gewinnung des Oels durch Auspressen oder durch Extraction mit Aether und Alkohol entölten Samen bleibt eine Substanz zurück, die durch verdünnte Salzsäure ausgezogen werden kann und auf den Darmtractus heftig entzündungserregend wirkt (nach Bubnow). Sie wird aber schon durch Kochen mit Wasser, noch leichter unter der Einwirkung von Alkalien unwirksam, und ist daher wohl ein Anhydrid, welches wie das Euphorbin durch die Umwandlung in das Hydrat seine Wirksamkeit verliert. Im Ricinusöl scheint dieses Ricinon nicht enthalten zu sein (nach Dixson).“

2. Ueber die sonstigen Bestandtheile der Ricinussamen.

Die frischen Ricinussamen haben im Durchschnitt ein Gewicht von 0,4 g, von denen 0,32 auf den Kern entfallen. Nach den besonders in der älteren Literatur vielfach citirten Bestimmungen Geiger's[1]) enthält

der	Kern	46,19 %	fettes Oel,
„	„	2,40 %	Gummi,
„	„	0,50 %	Käsestoff,
„	„	20,00 %	Faser mit Stärkemehl;
die	Schale	1,91 %	geschmackloses Harz und Extractivstoff,
„	„	1,91 %	braunes Gummi,
„	„	21,00 %	Faser.

Nach Hager[2]) kommen auf 100 Theile Samen 24 Theile Schale und 76 Theile Kern, welch letzterer 45—50 % fettes Oel enthält, eine Angabe, die, wie man sieht, ungefähr mit der Geiger'schen übereinstimmt.

Was das Oel[3]) selbst nun anbetrifft, so ist zu erwähnen, dass das kaltgepresste ein nahezu farbloses und geruchloses, dickflüssiges Liquidum von mildem, sehr wenig kratzendem Geschmack darstellt; das heissgepresste, das gewöhnlich im Handel vorkommt, ist dagegen schwach gelblich gefärbt und besitzt einen eigenthümlichen Geruch und einen besonderen, mehr oder minder kratzenden Geschmack. Sein specifisches Gewicht beträgt bei 15° C. 0,96. In der Kälte scheiden sich daraus wenige krystallinische Flocken aus; bei —18° C. findet ein vollständiges Erstarren zu einer weissen butterartigen Masse statt. In dünner Schicht ausgebreitet, trocknet das Ricinusöl langsam zu einer harzartigen Masse ein. In Berührung mit salpetriger Säure oder Untersalpetersäure erstarrt es allmählig zu einer festen Masse. Das Ricinusöl enthält neben kleinen Mengen von Tristearin und Tripalmitin als Hauptbestandtheil das Triglycerid der von Saalmüller[4]) beschriebenen Ricinolsäure, das Ricinoleïn, $C_3H_5(O.C_{18}H_{33}O_2)_3$. Von allen anderen Oelen unterscheidet es sich durch seine Löslichkeit in jeder Menge absoluten Alkohols und in Eisessig. Die Ricinolsäure $C_{18}H_{34}O_3$ ist ein dickflüssiges, blassgelbliches, geruchloses, in

---

[1]) Trommsdorff's Neues Jahrbuch Bd. 2, p. 173, und Jahrb. der Pharm. Bd. 21, p. 1, 91.

[2]) Dr. H. Hager, Handb. d. pharm. Praxis. 1880, Th. 2, p. 810.

[3]) E. Schmidt, Ausführliches Lehrbuch der pharmaceutischen Chemie. Bd. 2, 1882.

[4]) Liebig's Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. 64, p. 108.

Alkohol und Aether leicht lösliches, sauer reagirendes Oel vom specifischen Gewichte 0,94 bei 15°. Unter 0° erstarrt sie zu einer körnig-krystallinischen Masse. Salpetrige Säure führt dieselbe in die isomere, in Nadeln krystallisirende, bei 50° schmelzende Ricinelaidinsäure über.

Es ist nach Salkowski[1]) keinem Zweifel unterworfen, dass diejenige Sorte von Cholesterin, welche man als Phytosterin bezeichnet, allen Samenölen, also auch dem Ricinusöle, zukommt und einen für den Aufbau des Embryo bestimmten Körper darstellt, gerade so wie das Cholesterin im Eidotter des Hühnereies zum Aufbau der Gewebe des Hühnchens beiträgt.

Was nun die uns hauptsächlich interessirenden Eiweisskörper anbetrifft, so sind für die Kenntniss derselben die Arbeiten Ritthausen's[2]) von grundlegender Bedeutung.

Das Material zu seinen Untersuchungen stellte sich Ritthausen auf folgende Weise her. Nachdem er die Pressrückstände von Ricinussamen gepulvert und gesiebt hatte, schüttelte er kräftig das so gewonnene feine Pulver mit Aether und goss dann das in demselben suspendirte feine weisse Mehl mit dem Aether ab. Das sich nun absetzende Mehl, das Ritthausen „Krystalloidmehl“[3]) nennt, wurde mit absolutem Alkohol gewaschen, damit entwässert und schliesslich über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet.

Die interessanten Resultate seiner Arbeit sind folgende:

Die Proteinkörner und Krystalloide der Ricinussamen enthalten ausser Eiweisskörpern andere N-haltige Verbindungen, leicht löslich in destillirtem und in salzhaltigem Wasser, wahrscheinlich als Glycoside; jedenfalls sind sie wesentlich ärmer an N als die Eiweisskörper und, wie es scheint, nicht krystallisirbar. Ferner nimmt Ritthausen im Krystalloidmehl einen Gehalt an Traubenzucker an.

Die Krystalloide sind in Wasser von 40—50° C. grösstentheils löslich, während die Proteinkörner und die Hüllmasse fast ganz unlöslich sind.

Aus der wässerigen Lösung der Eiweisskörper wird durch CO_2 ein Theil derselben gefällt, während ein anderer ungelöst bleibt. 10%ige NaCl-Lösung löst gleichfalls bedeutende Mengen Eiweisskörper. Ausser NaCl lösen auch KCl, NH_4Cl und $CaCl_2$ in 10—12%iger Lösung grosse Mengen Eiweisssubstanz auf, und die entstehenden Flüssigkeiten verhalten sich gegen H_2O und CO_2 genau wie die NaCl-Lösung. Saure Flüssigkeiten, d. h. Wasser mit wenig Salz-, Schwefel- oder Essigsäure verhalten sich den zuletzt genannten Salzen ähnlich. Wasser mit 0,1 g KHO löst fast die gesammte Menge der Eiweisskörper des Krystalloidmehls auf. Die mittelst Kaliwasser

[1]) Zeitschrift für analyt. Chemie, herausg. von Fresenius. Jahrg. 25, Heft 5, 1887.

[2]) Ueber die Eiweisskörper der Proteinkörner der Ricinussamen, sowie der Krystalloide dieser Samen. Pflüger's Archiv der Physiologie 1879, Bd. 19, p. 15; ferner Ritthausen, Die Eiweisskörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte und Oelsamen, 1872.

[3]) Die sogen. Aleuron- oder Proteinkörner in den Ricinussamen enthalten die Reservenährstoffe und stehen zu dem Vitellin in naher Beziehung. In die Proteinkörner sind die Krystalloide oder krystallisirtes Eiweiss eingebettet.



gelösten und durch Säure gefällten Substanzen haben eine nahezu übereinstimmende Zusammensetzung.

Die Zusammensetzung des in den Proteinkörnern und Krystalloiden vorwaltenden Eiweisskörpers ist der desjenigen, welchen Ritthausen aus Lupinen dargestellt und Conglutin genannt hat, sehr ähnlich. Die procentische Zusammenstellung ist folgende:

C = 51,3 %
H = 6,9 %
N = 18,4 %
S = 0,9 %
O = 22,3 %

Es enthalten jedoch die Proteinkörner und Krystalloide auch C-reichere und N-ärmere Eiweisskörper. Nachgewiesen wurden ferner in nicht zu starkem Weingeist leicht lösliche und aus dieser Lösung durch absoluten Alkohol fällbare Proteinsubstanzen (Glutenide).

Ritthausen folgert nun aus dem Gesagten, dass in den Ricinus-Krystalloiden mindestens zwei Eiweisskörper von verschiedener Zusammensetzung, von denen einer dem Conglutin sehr ähnlich, der andere aber reicher an C und ärmer an N ist, enthalten sind. Ferner nimmt er die Existenz von in H_2O und Chloriden zumeist unlöslichen Eiweisskörpern an. Durch Auflösen in Kaliwasser und Fällen mit Säuren wird die Zusammensetzung aller dieser Eiweisskörper, die sich leicht darin lösen, nicht geändert.

4 Jahre später (1882) ist es Ritthausen[1]) gelungen, krystallisirtes Eiweiss aus den Ricinuspressrückständen darzustellen, und zwar aus dem durch Abschlämmen mit Aether gewonnenen Krystalloidmehl durch Behandeln mit der Weyl'schen Salzlösung bei gewöhnlicher Temperatur, wodurch Proteinsubstanz gefällt wurde.

Nun versuchte er nach Grübler's[2]) Verfahren krystallinische Substanz herzustellen. Von der durch H_2O aus der Salzlösung gefällten Proteinsubstanz war ein beträchtlicher Theil in 20%iger Kochsalzlösung unlöslich; die darin lösliche Substanz jedoch gab nach dem Grübler'schen Verfahren krystallinische Abscheidung, wie es schien, dem regulären System angehörend. Die Ausbeute an krystallisirtem Eiweiss ist natürlich sehr gering, da sich wie gesagt nur ein kleiner Theil der durch H_2O gefällten Proteinsubstanz in 20%iger Kochsalzlösung gelöst hatte. Dieses Eiweiss ist mit dem krystallinischen Hühnereiweiss identisch.

Die procentische Zusammensetzung für aschefrei gerechnete Substanz ist

C = 50,88 %
H = 6,98 %
N = 18,57 %
S = 0,77 %
O = 22,79 %

Die in 20%iger Salzlösung unlösliche Substanz, gelöst in kalihaltigem Wasser, filtrirt und mit wenig H_2SO_4 gefällt, war etwas

---

1) Journ. f. prakt. Chemie 1882, Bd. **25**, p. 130 u. 1881, Bd. **23**, p. 481.
2) Grübler, Ueber ein kryst. Eiweiss der Kürbissamen im Journal für prakt. Chemie 1881, Bd. **23**, p. 97.

reicher an C als der krystallinische Körper; Ritthausen hält ihn für ein in Folge der Beimischung C-reicherer Proteinkörper unlösliches krystallinisches Eiweiss. Dieser Körper ist in Glycerin und Wasser von gewöhnlicher Temperatur löslich.

Ein genaues Eingehen auf diese Arbeit hielt ich vor Allem deswegen für geboten, weil, wie es sich in der Folge zeigen wird, der Körper, den ich auf seine physiologische Wirkung hin untersuchte, ebenfalls ein Eiweisskörper ist.

B. Eigene chemische Untersuchungen der Ricinussamen.

I. Anorganische Bestandtheile.

Um doch einigermassen auch über die unorganischen Bestandtheile der Ricinussamen orientirt zu sein, wurde aus Mangel an Angaben darüber in der Literatur eine diesbezügliche qualitative Analyse der Aschenbestandtheile unter gütiger Beihülfe von Dr. Zaleski, Assistenten des pharmakologischen Instituts, vorgenommen.

20 Stück gut ausgebildeter enthülster lufttrockener Ricinussamen, welche ein Gewicht von 5,166 g hatten, wurden verascht und lieferten 0,152 Asche, d. h. 2,9 %. Ein Same ohne Schale wiegt also im Durchschnitt 0,258 und enthält 0,007 Asche. Die Asche wird mit Wasser aufgenommen. Die so entstehende, stark sauer reagirende Flüssigkeit wird zunächst auf

1. Phosphorsäure geprüft, deren Anwesenheit auf folgende Weise nachgewiesen wird. Nach Abstumpfung der ursprünglichen, stark sauren Flüssigkeit mit Ammoniak, bis nur Spuren der sauren Reaction wahrzunehmen sind, und Zusatz von essigsaurem Ammon, wird Eisenchlorid zugesetzt, wobei phosphorsaures Eisen als gelblicher Niederschlag niederfällt.

2. Schon die ursprünglich saure Flüssigkeit gibt mit oxalsaurem Ammon einen deutlichen weissen Niederschlag von oxalsaurem Kalk, welcher bei Abstumpfung der Säure noch reichlicher wird.

3. Die üblichen Reactionen auf Schwefelsäure ergaben, dass diese nicht vorhanden ist, wenigstens nicht in merkbaren Mengen.

4. Nach Zusatz von salpetersaurem Silber zur zu untersuchenden Flüssigkeit entsteht ein reichlicher weisser Niederschlag, der sich in Ammoniak löst und mit Salpetersäure wieder gefällt wird, womit die Anwesenheit von Chloriden erwiesen ist.

5. Eisen ist vorhanden; mit Ferrocyankalium und Essigsäure bildet sich Berlinerblau.

6. Zur Ermittlung der Alkalien wird die ursprüngliche Flüssigkeit nach Ausfällung mit kohlensaurem und freiem Ammon in salmiakhaltiger Flüssigkeit und darauffolgendem Auswaschen in einer Platinschale verdunstet, der Rückstand getrocknet und bis zur Entfernung der Ammoniaksalze geglüht. Der sich bildende Rückstand erweist die Anwesenheit von Kali und Natron.

Alle Aschenbestandtheile treten quantitativ gegen die Phosphorsäure zurück, mit der allein wir im Nachstehenden gelegentlich es zu thun haben werden.

II. Ueber einen organischen Bestandtheil, das Ricin.

Bei aufmerksamer Durchsicht der vorstehenden Capitel wird man zu der Einsicht gebracht, dass die Darstellung des toxischen Princips aus den Ricinussamen bei Benutzung lediglich chemischer Untersuchungsmethoden kaum thunlich sein dürfte; denn es sind in den Samen sehr verschiedene Stoffe enthalten, und gerade diejenigen, denen man die giftige Wirkung am ersten zuschreiben möchte, sind nicht krystallisirbar und chemisch auch sonst schlecht charakterisirt.

Ich habe daher den Weg der pharmakologischen Isolirung, d. h. eine Combination chemischer Operationen mit fortwährenden Controllversuchen der Wirkung am Thier resp. an Blut [1]) angestellt, und auf diese Weise schliesslich eine überaus giftige Substanz aus den Samen abgetrennt. Zur leichteren Orientirung des Lesers scheint es mir jedoch gerathen, bei der Beschreibung meiner Versuche die chemischen und pharmakologischen wenigstens vorläufig von einander zu trennen. Ich spreche daher hier zunächst nur von den chemischen Manipulationen, durch welche die durch weiter unten folgende Vergiftungsversuche als sehr activ erwiesene Substanz gewonnen wurde, welche ich der Bequemlichkeit halber als Ricin bezeichnen möchte, da sie weder mit dem Ricinin noch mit dem Ricinon identisch ist.

1. Darstellung des Ricins in Lösung und als Niederschlag.

Das mir zur Verfügung stehende Material bestand aus Ricinuspresskuchen aus frischen und aus mindestens 30 Jahre alten Ricinussamen. Letztere stammten von einer Sendung Samen, die Prof. Buchheim zum Zweck der Versuche mit Krich [2]) durch die hiesige Apotheke des Herrn Th. Köhler hatte kommen lassen. Die frischen Samen bezog ich aus der Samenhandlung von E. Benary in Erfurt. Die Presskuchen stammten aus einer Moskauer Fabrik. Sie waren fast steinhart, durchaus nicht ölig anzufühlen und absolut frei von Schimmel, was, wie wir durch Benecke wissen, von Bedeutung ist (vgl. S. 69).

Den eigentlichen Methoden der Darstellung gingen bei mir stets folgende vorbereitende Operationen voraus. Die enthülsten Ricinussamen, resp. die in einem Mörser zerstossenen Stücke eines Ricinuspresskuchens werden in einer Reibschale fein zerrieben. Nach Zusatz von Wasser, 10 %iger NaCl-Lösung, Essigsäure etc., je nachdem, welche von den gleich zu nennenden Extractionsmethoden gewählt

[1]) Warum gerade am Blut, wird weiter unten besprochen werden. Diese überaus humane Untersuchungsmethode mit Blut hat vor mir noch keiner der vielen Ricinusuntersucher angewandt.

[2]) Krich, Exper. quaed. pharmacol. de Oleis Ricini etc. Diss. Dorp. 1857.

wurde, wird durch sehr lange fortgesetztes energisches Verreiben in der Reibschale eine Art Emulsion hergestellt und diese filtrirt. In das Filtrat geht keine Spur von öligen Bestandtheilen über, wie durch den Augenschein, sowie durch geeignete Behandlung mit Aether leicht constatirt werden kann. Da ich aus redactionellen Gründen es für praktisch halte, die Darstellungsmethoden im experimentellen Theile noch mehrfach wiederzugeben, so verweise ich hiermit in Bezug auf die Details auch auf diesen. Ich begnüge mich, die Methoden an dieser Stelle nur kurz zu charakterisiren und zum Schluss die Ausbeute an Ricin tabellarisch wiederzugeben. Diese immer in der Kälte ausgeführten Darstellungsmethoden sind nun folgende:

I. Extraction mit destillirtem Wasser und Fällung der Filtrate mit

1. kohlensaurem Natron, wobei von dem entstehenden Phosphatniederschlage stets eine merkbare Menge des Giftes mechanisch mit niedergerissen wird, etwa in der Weise, wie die Fermente des Pancreasauszuges dabei würden mitgefällt werden. Eine mindestens ebenso grosse Menge von Ricin bleibt aber in Lösung und geht mit in das Filtrat. Diese Methode der Fällung des Giftes hat daher kein weiteres Interesse und wurde auch nur versuchsweise angewandt.

2. Fällung mit essigsaurem Blei reisst ganz in derselben Weise wie der vorige Niederschlag einen unberechenbaren Theil des Ricins mit nieder. Da das Blei nachher schwer zu entfernen ist, ohne die Wirksamkeit des Ricins zu beeinträchtigen, so wurde diese Methode sofort wieder verworfen.

3. Fällung mit Essigsäure und Ferrocyankalium. Dabei fällt von den vorhandenen Stoffen nichts weiter als Eiweisskörper und mit ihnen unser Ricin, und zwar quantitativ. Aus dem Niederschlage, der in frischem Zustande gelb aussieht und sich bei Abschluss von Sauerstoff auch so hält, bei Luftzutritt dagegen sich langsam bläut, lässt sich durch rasches Auflösen desselben in Wasser, welches etwas Natriumcarbonat enthält, und Filtriren die wirksame Substanz unverändert wieder ausziehen. Die Lösung enthält dann nur noch etwas Blutlaugensalz; ferner kann auch dieses noch durch Dialyse entfernt werden, und man hat dann das Ricin ziemlich rein. Diese Methode der Darstellung ist einfach und ziemlich brauchbar. Sie wurde in vielen Fällen angewandt.

II. Extraction mit 10%iger NaCl-Lösung und Fällung des Filtrats mit

1. Essigsäure. Diese Methode ist brauchbar, ergibt aber bei ungeschickter Anführung nur eine geringe Ausbeute an Ricin.

2. Fällung des mit 10%iger NaCl-Lösung gewonnenen Extracts durch Magnesium- und Natriumsulfat. Letztere Methode ist von Sidney H. Martin[1]) mit Benutzung der Untersuchungen von Kühne und Chittenden[2]) und von Vines[3]) angegeben und von ihm für die Trennung der verschiedenen Albuminstoffe in pflanz-

---

[1]) Journal of Physiol. **5**, p. 213 und **6**, p. 336. Citirt bei Maly, Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie Bd. **15**, für das Jahr 1885, p. 250.

[2]) Ibid. Bd. **13**, p. 27 und Bd. **14**, p. 13.

[3]) Proceedings of the Royal Society T. **28**, 1878 und T. **30**, 1880; Journ. of Physiology Vol. **8**.

lichen Extracten empfohlen worden. Sidney Martin nennt die von ihm im getrockneten Safte von Carica Papaya ausser Globulin und Albumin gefundenen zwei Albuminstoffe α- und β-Phytalbumose. Erstere ist nach ihm die Trägerin der Fermentwirkung und ist identisch mit Wurtz' Papaïn. Nach dieser von Sidney Martin empfohlenen Methode nun verfahrend, extrahirte ich zuerst fein zerriebene Ricinussamen bei neutraler Reaction mit 10%iger NaCl-Lösung und übersättigte das erhaltene Extract mit Magnesiumsulfat. Der entstehende starke Niederschlag wurde sodann nach vorgenommener Abkühlung von den überschüssigen Magnesiumsulfatkrystallen mechanisch und von sonstigen Salzresten durch Dialyse gereinigt und enthielt fast alles Ricin, und zwar in sehr reiner Form. Das Filtrat des Magnesiumsulfatniederschlags wird nun noch mit Natriumsulfat gesättigt. Die so entstehende zweite Fällung enthält allerdings noch Ricin, aber nur in so geringer Menge, dass die Verarbeitung kaum lohnt. Da schon durch Magnesiumsulfat das Ricin ausgefällt wird, scheint es der β-Phytalbumose Sidney Martin's zu entsprechen.

Die folgenden Methoden:

III. Alkalische Extraction mit sehr verdünnter Natronlauge nach Ritthausen und Fällung mit Essigsäure;

IV. saure Extraction mit verdünnter Essigsäure (oder auch mit anderen Säuren) und Fällung mit Ferrocyankalium;

V. Glycerin-Extraction und Fällung mit Alkohol fanden nur selten Verwendung, erstere weil Methode II viel bequemer ist, die Filtration des Extractes bei Methode III und V nur schwer von Statten ging.

Was die Ausbeute an Ricin anlangt, so kamen bei meinen Versuchen auf 1 g lufttrockener enthülster Samen im Durchschnitt bei der

		vom aschefrei gerechneten Ricin
1.	Wasserextraction und Fällung mit Soda	2,0 %
2.	Sauren Extraction und Fällung mit Ferrocyankalium	0,9 %
3.	NaCl-Extraction und Fällung mit Essigsäure . . .	1,9 %
4.	NaCl-Extraction und Fällung mit Magnesium- und Natriumsulfat	2,8 %

Die in den lufttrockenen Samen vorhandene Menge des Giftes beträgt also mindestens 2,8 %, wahrscheinlich aber etwas mehr, da die quantitative Ausscheidung schwierig ist; ich möchte vermuthen, dass 3,0 % Ricin vorhanden sind.

Die zur quantitativen Darstellung des Ricins bei weitem vorzuziehende Methode ist somit die letzte; sie erfordert, falls sie quantitativ sein soll, aber Uebung.

An dieser Stelle will ich bemerken, dass die quantitativen Bestimmungen in folgender Weise vorgenommen wurden: Eine genau abgemessene Menge der Lösung des Giftes, z. B. 1—3 cc, bei schwachen Lösungen entsprechend mehr, wurde im Platintiegel zur Trockene verdunstet und dann bei 100—105° C. bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. Sodann wurde der Trockenrückstand bei dunkler Rothglut verascht und das Gewicht des Tiegels mit der Asche von dem Gewicht des Tiegels mit der Trockensubstanz abgezogen. Die Differenz habe ich als Ricin berechnet. Es liegt auf der Hand, dass ich dabei

vielleicht zu grosse Werthe bekommen habe, indem ja indifferente Eiweisskörper neben dem Ricin zugleich vorhanden sein können; jedenfalls aber können meine Werthangaben nicht zu klein ausgefallen sein, und darauf allein kommt es mir bei den weiter unten folgenden Bestimmungen der letalen Dosis an.

2. Darstellung des trockenen Ricins für den Handel.

Bei den oben angeführten Darstellungen des Ricins in Lösung ist, wie der Leser gemerkt haben wird, jede Erhitzung vermieden worden. Dies ist nicht Zufall, sondern das Resultat vieler hier nicht mitgetheilten misslungenen Versuche. Das Ricin verliert nämlich seine Wirkung beim Kochen seiner Lösung fast augenblicklich. Unter solchen Umständen war es schwierig, die reine Substanz in trockener Form darzustellen. Das einfachste Verfahren dazu ist das folgende.

Enthülste frische Ricinussamen, welche bei 30 Atmosphären Druck sehr gut ausgepresst waren, werden zu Pulver zerrieben und mit 10%iger ClNa-Lösung im Percolator erschöpft. Das filtrirte wasserklare Percolat wird gleichzeitig mit Magnesiumsulfat und Natriumsulfat bei Zimmertemperatur gesättigt und dann kalt gestellt, wobei zolllange Krystalle der beiden Sulfate anschiessen und ausserdem ein von diesen Krystallen leicht trennbarer Niederschlag von weisser Farbe entsteht. Dieser Niederschlag wird in der Kälte abfiltrirt und unausgewaschen in einen Dialysatorschlauch aus Pergamentpapier gebracht und erst in fliessendes gewöhnliches Wasser 3 Tage gehängt, und dann noch 3 Tage in destillirtes, oft gewechseltes. Der Inhalt des Schlauches, welcher sich fest an die Wandungen ansetzt, wird mehrmals täglich abgekratzt, und falls die Poren sich verstopfen sollten, immer wieder in einen neuen Schlauch gebracht. Die Temperatur muss so kühl gehalten werden, dass Fäulniss nicht eintritt. Das Eintreten der Zersetzung erkennt man am Auftreten eines käseartigen Geruches. Am Ende des Dialysationsprocesses kratzt man den schmierigen Inhalt des Dialysenschlauches ab und trocknet ihn im Vacuum über Schwefelsäure zu amorphen Borken. Nach dem völligen Trocknen zerreiben sich die Borken leicht zu einem geruchlosen, schneeweissen Pulver, welches übrigens bei keinem der vielen Versuche ganz aschefrei gefunden wurde. Es scheint vielmehr eine gewisse Menge der Sulfate von 10—20% bei der Dialyse zurückgehalten zu werden. Bei den ungeheuer kleinen Dosen, welche zur Vergiftung von Thieren erforderlich sind, bedingt dieser Aschengehalt aber nicht die mindeste Störung. Bei Berechnung der Dose wurde er natürlich immer abgezogen. Durch Umfällen lässt sich derselbe noch erniedrigen. Nach dieser Vorschrift gelingt es selbst Ungeübten, sofort das Ricin darzustellen. Sollte bei der Dialyse Geruch auftreten, so ist damit die Darstellung noch nicht absolut werthlos, da auch aus riechenden Massen sich noch ein geruchfreies, sehr actives Ricin darstellen lässt.

Prof. Kobert veranlasste nach Schluss meiner Arbeit die Firma Merck, Ricin fabrikmässig darzustellen und in den Handel zu bringen. Es gelang dieser Firma ebenfalls, gleich beim ersten Versuch ein

wirksames, aber natürlich aschehaltiges Präparat darzustellen. Mit Hülfe dieses käuflichen Präparates kann jeder sehr bequem die von mir beschriebenen Wirkungen nachprüfen. Seine Haltbarkeit in Substanz ist eine unbegrenzt lange. Es löst sich am besten in 10%iger Kochsalzlösung. Zum Versuch kann man diese Lösung beliebig mit destillirtem Wasser verdünnen, ohne dass Trübung (wenigstens sofort) einträte.

3. Reactionen der wässerigen Lösung des Ricins.

Das Filtrat der Samenemulsion reagirt in Folge der Anwesenheit saurer Phosphate schwach sauer, die Lösung des reinen Ricins dagegen neutral. Der Geschmack der letzteren ist in keiner Weise scharf. Beide geben folgende Reactionen:

1. Beim Kochen entsteht eine Trübung.
2. Beim Zusatz von HNO_3 entsteht ein Niederschlag, der sich, wenn nicht gekocht wurde, beim Ueberschuss der Säure wieder löst.
3. Mit Essigsäure entsteht schon in der Kälte eine starke Fällung, die sich beim Ueberschuss der Säure ganz wieder löst.
4. Mit Essigsäure und Ferrocyankalium versetzt, entsteht ein voluminöser Niederschlag von zunächst weisser Farbe; jedoch bläut er sich an der Luft allmählig.
5. Mit Millon's Reagens gekocht, entsteht ein dunkel-violetter Niederschlag.
6. Bei Zusatz von Oxalsäure entsteht ein Niederschlag, der sich bei Anwesenheit genügender Säuremengen gleich wieder auflöst.
7. Bei Zusatz von Weinsäure entsteht eine Fällung, die beim Ueberschuss der Säure sich wieder auflöst.
8. Durch Salzsäure wird eine Fällung hervorgerufen, die sich gleich wieder auflöst.
9. Die Ricinlösung gibt deutliche Biuretreactionen, und zwar schon in der Kälte.
10. Nach Zusatz von Jodquecksilberjodkalium zu der mit Salzsäure versetzten Lösung entsteht ein voluminöser Niederschlag.
11. Nach Zusatz von Phosphorwolframsäure zu der mit Salzsäure versetzten Lösung entsteht gleichfalls ein voluminöser Niederschlag.
12. Die mit Quillajasäure[1]) übersättigte Lösung gibt einen voluminösen Niederschlag.
13. Um das Verhalten zu Stärke zu prüfen, verfuhr ich folgendermassen: Ich stellte zunächst zwei Mischungen her, und zwar:

I. 5 cc mit Wasser angerührter Stärke (rohe Stärke) werden mit 2 cc einer Ricinlösung (= 6 mg Ricin) versetzt.

II. 5 cc derselben Stärkemischung ohne Zusatz von Ricin als Controllportion.

Diese beiden Mischungen brachte ich in einen Raum, dessen Temperatur ca. 30° C. betrug, und liess sie 24 Stunden lang stehen. Nach Verlauf dieser Zeit war keine Spur von Zucker in I und

---

[1]) Vgl. Pachorukow, Ueber das Sapotoxin. Diese Instituts-Arbeiten Bd. 1, 1888, p. 1.

II nachzuweisen, auch nicht, wenn ich die Reaction alkalisch oder sauer gemacht hatte.

Dasselbe Resultat hatte ein analog ausgeführter Versuch mit gekochter Stärke, bei dem Fäulniss nach Möglichkeit vermieden worden war.

Damit ist constatirt, dass das Ricin keine diastatische Wirkung hat. Zugleich ist durch diesen Versuch bewiesen, dass das diastatische Ferment von L. Brasse[1]) und mein Ricin nicht identische Körper sind.

14. Verhalten zu Amygdalin:

Eine aus 30,0 g Sem. Ricini mit Wasser hergestellte und also doch sicher stark ricinhaltige Emulsion theilte ich in 4 Portionen. 2 Portionen versetzte ich mit Amygdalin, während ich zu den beiden anderen nichts zusetzte. Darauf liess ich je eine amygdalinhaltige und eine amygdalinfreie Portion mehrere Tage hindurch in einem Raume, dessen Temperatur ca. 30° C. war, und die anderen zwei in einem Raume, der gewöhnliche Zimmertemperatur hatte, in gut verkorkten Flaschen stehen. Schon nach 2—3 Tagen war, und zwar nur in den mit Amygdalin versetzten Portionen, ein deutlicher Blausäuregeruch zu constatiren. Wurde statt der Ricinusemulsion eine reine Ricinlösung genommen, so war der Erfolg derselbe, nur trat der Blausäuregeruch später auf.

Was beweist uns nun dieser Versuch? Man könnte aus demselben schliessen wollen, dass unser Ricin das Amygdalin zerlegt. Seitdem jedoch Hermann Grisson[2]) unter Nasse gezeigt hat, dass die Fäulnissbacterien sowohl im Darm wie ausserhalb in Eiweisslösungen Amygdalin energisch zerlegen, können wir aus demselben auch schliessen, dass die in unsterilisirten Ricinlösungen bei Zimmertemperatur stets sich entwickelnden Bacterien das Amygdalin zersetzen. Hätten wir statt Ricin Fleischsaft oder eine andere Eiweisssubstanz zugesetzt, so wäre dieselbe Zerlegung eingetreten. Ob das Ricin an sich Glycoside spaltet, kann daher auf diese Weise nicht entschieden werden, sondern nur mit sicher sterilisirten Lösungen, welche ich für Ricin herzustellen ausser Stande war. Man möge diesen Versuch in bacteriologischen Laboratorien wiederholen.

15. Zur Prüfung des Verhaltens von Ricin zu Emulsin wurden süsse Mandeln, die ja bekanntlich kein oder fast kein Amygdalin, wohl aber Emulsin enthalten, fein zerrieben, mit etwas Wasser versetzt und in 2 Portionen getheilt. Zu der einen wird Ricinlösung zugesetzt, während die andere ohne diesen Zusatz bleibt. Beide Portionen stehen mehrere Tage lang in einem 30° C. warmen Behälter und zeigen dann keine Spur von Blausäureentwicklung. Dieser Versuch beweist, dass aus dem Ricin sich durch Emulsin keine Blausäure abspalten lässt, wie man nach den Versuchen von Ritthausen hätte vermuthen können. Dazu stimmt, dass das Ricin beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren keine Glycose abspaltet. Es kann

---

[1]) Compt. rend. T. 99, p. 878—879. Citirt nach Maly, Jahresb. etc. 1884.

[2]) Ueber das Verhalten der Glycoside im Thierkörper. Regensburg 1887. Rostocker Inaugural-Dissertation, p. 13.

daher auch nicht mit dem von Dixson in den Ricinussamen gefundenen Glycoside identisch sein.

16. Das Verhalten des Ricins zu starken Alkalien (ohne Amygdalin) musste ebenfalls geprüft werden, da Ritthausen[1]) dabei aus den Eiweisskörpern der Ricinussamen hat Blausäure entstehen sehen. Bei einem ganz nach der Angabe Ritthausen's angestellten Versuche konnte jedoch ebenfalls keine Blausäureentwicklung wahrgenommen werden. Also auch durch Alkalien wird aus dem Ricin keine Blausäure gebildet. Für das Verständniss des Verhaltens des Ricins im Organismus ist dieses natürlich von grösster Wichtigkeit.

Nach dem Verhalten des Ricins gegen Amygdalin, Emulsin, Alkali ohne Amygdalin, wie es sich in den Versuchen 14, 15, 16 gezeigt hat, fühle ich mich bewogen, mich weder der Ansicht Boerner's, der im Gegensatz zu Ritthausen und Bower eine dem Emulsin ähnliche Substanz in den Ricinussamen annimmt, anzuschliessen, noch der seiner Gegner, welche an eine amygdalinartige Substanz in den Ricinussamen glauben. Boerner mag ja vielleicht Recht haben, aber beweisende Versuche für seine Ansicht fehlen noch.

17. Verhalten des Ricins zur Dialyse:

Aus 16 g enthülster alter Sem. Ricini wird eine Emulsion hergestellt und filtrirt. Das Filtrat wird zur Hälfte (25 cc) auf den Dialysator gebracht und 3 Tage lang der Dialyse unterworfen, wobei die oft gewechselte, ausserhalb befindliche Wassermenge immer 3 l betrug. In diesem Dialysatwasser liess sich nach dieser Zeit und nachdem dasselbe vorsichtig concentrirt worden war, eine nicht unbeträchtliche Menge von Phosphorsäure, sowie auch einige Salze, namentlich Kalk, constatiren, aber kein Ricin.

Der Versuch gelang ebenso, wenn statt 16 g nur **1** g Samen verwendet wurde. Der Inhalt des Dialysators war auch jetzt stark giftig. Ich glaube daraus schliessen zu dürfen, dass das Ricin fast gar nicht dialysationsfähig ist, so dass man also die S. 79 besprochene Darstellung als eine quantitative ansehen kann. Bei sehr kleinen Mengen verliert man leicht dadurch etwas, dass es die Poren der Membran erfüllt und verstopft. Man kann diese Menge durch Extraction der Membran mit 10 %iger Kochsalzlösung aber wiedergewinnen.

18. Verhalten des Ricins zu Schwefelkohlenstoff:

In seiner 1888 erschienenen Pharmakognosie sagt Prof. Menthien, dass *das Ricinusgift sich mit Schwefelkohlenstoff leicht extrahiren lasse*, woher das damit ausgezogene Oel giftiger sei als das ausgepresste. Nach Menthien gehört das Ricinusgift zu den „scharfen“ Stoffen. Auf ihm beruhe die purgative Wirkung des Oels und die toxische der Ricinussamen und des Presskuchens. Um mich von der Richtigkeit dieser Ansicht zu überzeugen, extrahirte ich 10 g Presskuchen bei 30° C. 14 Stunden lang mit Schwefelkohlenstoff und verdunstete sodann das filtrirte Extract bei derselben Temperatur (30° C.). Der Verdunstungsrückstand, der noch Spuren von Oel ent-

---

[1]) Ritthausen, Die Eiweisskörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte und Oelsamen. 1872.

hielt, wurde theils mit physiologischer Kochsalzlösung, theils mit 10%iger ClNa-Lösung 1 Stunde lang digerirt und dann filtrirt. Die Filtrate hätten jetzt alles Ricin enthalten müssen; es erwies sich bei einem Blutversuche aber als absolut wirkungslos. Das Ricin ist somit nicht in Schwefelkohlenstoff löslich und daher auch nicht mit dem Menthien'schen Stoffe identisch, über den ich keine Veranlassung hatte, weitere Versuche anzustellen. Auch trockenes Ricin löste sich in Schwefelkohlenstoff nicht.

19. Verhalten zu Glycerin:

5 g Sem. Ricini werden mit Glycerin verrieben; dann wird die Masse durch Leinwand gepresst und die erhaltene trübe Flüssigkeit mit Aetheralkohol gemischt; es entsteht eine Fällung, die von der Flüssigkeit abfiltrirt wird. Der 4. Theil des mit Wasser aufgenommenen Filterrückstandes wird einer Katze subcutan injicirt. Das Thier stirbt an intensiver Entzündung des Magens und Darms. Das Ricin hatte sich somit nach Analogie der unorganisirten Fermente in Glycerin gelöst und war aus dieser Lösung durch Alkohol gefällt, aber nicht unwirksam geworden. Reines Ricin löst sich ebenfalls in Glycerin.

20. Dieses Verhalten zu Alkohol und Aether wurde seiner grossen Wichtigkeit wegen für die Darstellung des Ricins noch in besonderen Versuchen geprüft.

20 g alter Ricinussamen werden mit viel 96%igem Alkohol verrieben. Die beim Stehen sich bildende obere klare Schicht wird mehrmals abgegossen, der Alkohol wird erneuert. Nach etwa 48-stündigem Stehen wird die Masse filtrirt und mit Alkohol ausgewaschen. Der Filterrückstand wird für mehrere Stunden in einen 30° C. warmen Behälter gebracht, um den Alkohol vollends abdunsten zu lassen. Der so getrocknete Filterrückstand wird mit Wasser und in einem zweiten Versuche mit 10%iger ClNa-Lösung je zu einer Emulsion verarbeitet; letztere werden filtrirt. Das weingelbe klare Filtrat erweist sich bei beiden als in hohem Grade ricinhaltig und giftig. Alkohol löst also das Ricin nicht und vernichtet es entweder gar nicht oder nur bei sehr langer Einwirkung. Dazu stimmt, dass trockenes Ricin selbst bei wochenlanger Aufbewahrung unter Alkohol sich in diesem absolut nicht löst und seine Wirksamkeit nur langsam einbüsst.

Ein in analoger Weise mit Aether hergestelltes Präparat zeigt dieselbe giftige Wirkung, woraus wir schliessen können, dass auch durch Aether bei kurzdauernder Einwirkung die Löslichkeit und Activität des Ricins in keiner Weise beeinträchtigt wird, wohl aber kann man Alkoholäther anwenden, um das Ricin aus seinen Lösungen zu fällen. Wäre das Ricin ein Harz oder eine Harzsäure oder das Anhydrid einer solchen, so würde es sicher in Alkohol löslich sein oder in Aether.

21. Verhalten gegen trockene Hitze:

20 Stück lufttrockener alter Ricinussamen werden bis zur Gewichtsconstanz bei einer von 30—110° C. sehr langsam ansteigenden Temperatur getrocknet. Vor dem Trocknen wogen sie 6,4 g, nach demselben 5,1 g. Das Trocknen bei 110° C. dauerte 12 Stunden. Nachdem die Samen mit Wasser emulsionirt worden, was nur schwer

gelingt, wird die Emulsion filtrirt und auf Ricin verarbeitet. Es ergibt sich ganz dieselbe Menge Ricin, welche aus nichtgetrockneten Samen erwartet werden konnte; auch war dasselbe sehr giftig. Wir gelangen somit zu dem Resultate, dass durch trockene Hitze von 110° C. das in den Samen befindliche Ricin seine Giftigkeit nicht einbüsst. Wir wissen durch Salkowski, dass dieser Satz auch für das tryptische Ferment der Pancreas gilt. Seine Richtigkeit liess sich auch leicht für das reine, über H_2SO_4 getrocknete Ricin nachweisen.

22. Verhalten gegen Kochen:

Ich kann mich hier kurz fassen, indem ich sage, dass alle Darstellungsversuche, bei welchen gekocht wurde, ein absolut unwirksames Ricin lieferten, gleichgültig, ob die Reaction der kochenden Lösung neutral, sauer oder alkalisch war. Auch alle anderen Autoren haben längst gefunden, dass die Ricinussamen durch Kochen entgiftet werden. Lösungen des reinen Ricins wurden schon bei unter 100° C. unter Coagulation des Ricins unwirksam, so dass sie in der 100fachen Menge der vorher tödtlich wirkenden Dose vertragen wurden.

Es können uns diese Resultate nicht wundern, denn alle unorganisirten Fermente werden durch feuchte Hitze vernichtet, auch wenn sie trockene vertragen.

23. Verhalten gegen Wasserstoffsuperoxyd:

Da eine aus einer Ricinlösung und dem doppelten Volumen 3%iger Wasserstoffsuperoxydlösung bestehende Mischung noch nach mehrstündigem Stehen die typische Blutwirkung zeigt, so ergibt sich daraus, dass Wasserstoffsuperoxyd das Ricin nicht sofort unwirksam macht. Dass das H_2O_2 nicht etwa schon vor dem Zusatz zum Ricin zersetzt war, wurde durch einen besonderen Versuch festgestellt; ferner entwickelte es beim Stehen mit dem Ricin langsam, aber fortwährend Sauerstoffblasen. Ich habe diesen Versuch mit H_2O_2 nur deshalb angestellt, weil sich in der Literatur die Behauptung findet, das Wasserstoffsuperoxyd vernichte alle Fermente oder wenigstens die unorganisirten. Für Ricin trifft diese Angabe also nicht zu.

24. Das Verhalten des Ricins zum Blut kann man zwar auch sehr gut als chemische Reaction zum Nachweis desselben verwenden; ich ziehe es jedoch vor, über diese Reaction erst im physiologischen Theile ausführlich zu sprechen.

25. Löslichkeitsverhältnisse:

Um das trockene Ricin zu lösen, thut man am besten, es zunächst mit einer kleinen Menge 10%iger Kochsalzlösung zu übergiessen, wobei es sehr schnell in Lösung geht. Diese Lösung kann man dann mit destillirtem Wasser beliebig verdünnen, ohne dass ein Ausfallen eintritt. Will man das trockene Ricin direct in Aq. dest. lösen und übergiesst es selbst mit einer recht grossen Menge desselben, so geht es gar nicht oder nur unvollkommen in Lösung. Aus den frischen oder getrockneten Samen dagegen lässt sich das Ricin mit destillirtem Wasser wohl extrahiren, wenn auch unvollkommen, weil die Salze der Samen, sowie die anderen Eiweissstoffe die Lösung begünstigen. Aus der Lösung in destillirtem Wasser lässt er sich durch Sättigen derselben mit Ammoniumsulfat vollkommen, durch Sättigen mit Magnesiumsulfat aber nur unvollkommen ausfällen, wohl

dagegen vollkommen auch durch Sättigen gleichzeitig mit Magnesium- und mit Natriumsulfat. In unvollkommen gesättigten Lösungen dieser und vieler anderer Salze dagegen ist es gut löslich, so lange die Reaction neutral ist.

Aus den verschiedensten Lösungen kann es niedergerissen werden, wenn man voluminöse Niederschläge erzeugt. Naturgemäss ist diese Fällung meist keine vollkommene; sie wird ferner durch Waschung des Niederschlags mit 10%igem Chlornatrium wieder aufgehoben.

In sehr verdünnten Mineralsäuren ist das trockene Ricin löslich. Versetzt man dagegen das in 10%igem ClNa gelöste Ricin in verdünnten Säuren oder Alkalien, so wird es ausgefällt. Diese Reaction lässt sich zur Reindarstellung des Ricins mit verwenden.

Erhitzt man die Ricinlösung zum Kochen, so fällt das Ricin, wie schon sub Nr. 22 bemerkt wurde, unter Gerinnung aus und löst sich auch beim Abkühlen nicht wieder. Bekanntlich gibt es auch Gifte, wie z. B. das Condurangin, welche in der Hitze gerinnen, beim Abkühlen sich aber langsam wieder lösen. Das Ricin gehört also zu dieser Gruppe von Körpern nicht, sondern verhält sich ganz wie ein Eiweisskörper. Das Filtrat des Ricins enthält dann überhaupt nichts Organisches mehr.

Lässt man das Ricin sehr lange unter Aether und Alkohol, in denen es sich nicht löst, stehen, so wird es allmählig auch in Wasser schwer löslich und geht in seiner Wirksamkeit zurück.

In den Samen ändert es selbst bei 30jährigem Liegen derselben seine Löslichkeitsverhältnisse ebenso wenig als seine Giftigkeit.

Resumé.

Fragen wir uns jetzt, wohin wir nach Obigem das Ricin rechnen müssen, so ergeben sich meiner Meinung nach folgende Schlussfolgerungen über die chemische Natur desselben:

1. Da durch die oben angegebenen Reagentien, wie Essigsäure und Ferrocyankalium, Kochen ohne weiteren Zusatz, Kochen mit Salpetersäure, Jodquecksilberjodkalium sich in den betreffenden Präparaten ein Niederschlag, und ferner durch die Biuretreaction sich charakteristische Farbenreactionen hervorrufen liessen, und da andererseits bei Thierversuchen die durch Essigsäure und Ferrocyankalium gefällte Substanz sich als giftig erwies, so ist dieselbe aller Wahrscheinlichkeit nach ein Eiweisskörper, und zwar vielleicht eine sogen. Phytalbumose (vgl. S. 77—78).

2. Gegen die Annahme eines Alkaloids spricht die Thatsache, dass die Substanz durch Kochen unwirksam wird, während trockene Hitze von 100° C. das Gift nicht zerstört.

3. Gegen die Glycosidnatur spricht der Umstand, dass sich durch Kochen des Ricins mit Säuren kein Zucker abspalten lässt, und dass sich die Substanz durch Bleiessig selbst in ammoniakalischer Lösung nicht ausfällen, sondern nur theilweise mit niederreissen lässt.

4. Ferner handelt es sich auch nicht um eine Blausäuremuttersubstanz oder gar um Blausäure selbst, denn sowohl die Blausäure als ihre nach einigen Autoren in den Ricinussamen vor-

kommende Muttersubstanz, das Amygdalin, sind in Alkohol löslich. Ferner gelang es mir nie, aus reinem Ricin Blausäure abzuspalten.

5. Ebenso kann es sich auch nicht um eine organische Säure handeln, denn diese würde vermuthlich nicht in gleicher Weise bei der Extraction der Samen mit Säuren und Alkalien in Lösung gehen, wie das Ricin es thut, und würde ferner wohl durch Bleiessig sich haben ausfällen lassen.

6. Es kann sich überhaupt nicht um einen krystallisirbaren Körper handeln, da festgestellt worden ist, dass die Substanz selbst bei 72stündigem Verweilen im Dialysator die Dialysenmembran nicht oder doch nur in sehr geringer Menge durchdringt, selbst wenn die Verhältnisse der Dialyse so günstig wie möglich gewählt werden. Da der Dialysenrückstand noch am Ende des Versuches seine volle Giftigkeit besass, so scheint mir bewiesen zu sein, dass es sich nicht um ein Gemenge eines nicht dialysirbaren inactiven Körpers mit einem activen dialysirbaren handelt, sondern um ein nicht dialysationsfähiges Gift. Eine organische Säure konnte es kaum sein, denn diese würde vermuthlich die Membran durchdrungen haben. Wissen wir doch durch Dragendorff und Podwyssotzki, dass selbst die Ergotinsäure, welche zu den complicirtesten organischen Säuren gehört, dialysationsfähig ist. Zwei andere organische Säuren freilich, die Quillajasäure und die Polygalasäure, dialysiren nach Kobert nicht oder wenigstens nur in Spuren. An einen solchen Körper konnte man allerdings noch denken. Doch wurde diese Annahme schon durch das Fehlen aller glycosidischen Eigenschaften, sowie durch das bereits erwähnte Verhalten des Ricins gegen Eiweissreagentien ausgeschlossen, wodurch dasselbe als Eiweisskörper charakterisirt wird.

7. Es gibt in vielen Pflanzen unorganisirte Fermentsubstanzen, welche zu den Eiweisskörpern, und zwar zu den Albumosen gerechnet werden müssen. Dieselben sind manchmal in den Samen besonders reichlich vorhanden. Es lag daher nahe, auch hier an eine derartige Substanz zu denken.

Es ist bekannt, dass in rein chemischer Beziehung bis jetzt die Kenntniss der sogen. „ungeformten Fermente", wie des Papaïns, Emulsins, Invertins etc., eine noch sehr lückenhafte ist, doch sind, besonders durch neuere Untersuchungen, wenigstens einige allgemeine Eigenschaften derselben festgestellt worden. Zu diesen gehört:

a) Ihre Zugehörigkeit zu der grossen Gruppe der Eiweisskörper, und zwar der in Wasser resp. in Salzlösungen löslichen.

b) Als Charakteristicum vieler dieser Substanzen wird ihre Fähigkeit angeführt, selbst durch lange dauerndes Erhitzen bei Temperaturen von 100—115° C. ihre Wirksamkeit nicht zu verlieren, falls die Temperatur zu Anfang nur langsam gesteigert wurde und falls die Substanzen absolut trocken sind.

c) Kochen in wässeriger Lösung vernichtet sie dagegen sofort.

d) Die Fermente haben alle eine grosse Neigung, beim Herausfallen indifferenter Niederschläge mitgerissen zu werden [1]).

---

[1]) Brücke, Sitzungsbericht der Wiener Academie, Bd. 43, 1861, p. 601. Ferner A. v. Heltzl, Beitr. z. Lehre v. Verdauungsfermente des Magensaftes. Inaug.-Dissert. Dorpat 1864.

e) Alkohol vernichtet die ungeformten Fermente nicht, falls die Einwirkung eine nur kurzdauernde ist.

f) Die meisten lösen sich auch in Glycerin und werden aus dieser Lösung durch Alkohol gefällt [1]).

g) Die meisten Fermente, z. B. das Pepsin, diffundiren nicht durch Membranen [2]).

h) Sie besitzen auffallende physiologische Wirkungen, einige besonders auf Fibringerinnung des Blutes. Einige wenige bilden starke Gifte. Dahin gehört z. B. das von Dupetit [3]) in Boletus edulis, Agaricus campestris, Agaricus phalloides, Agaricus rubescens, Agaricus vaginatus und Agaricus caesareus gefundene Ferment, die Mykozymase.

Vergleichen wir diese Charakteristica der ungeformten Fermente mit den Eigenschaften, die der von uns untersuchte Körper zeigt, so drängt sich allerdings die Vermuthung, ja sogar die Ueberzeugung auf, dass wir es hier mit einem echten Fermente zu thun haben.

Andererseits dürfen wir uns nicht verhehlen, dass es sich um einen in den Augen eines Chemikers zwingenden Beweis nicht handeln kann, denn die vielfachen Bemühungen, die ungeformten Fermente zu isoliren, haben bei der bisher so mangelhaften Kenntniss derselben doch nur Resultate ergeben, deren Richtigkeit noch keineswegs über jeden Zweifel erhaben ist. *„Es gelingt,“* sagt Bunge [4]), *„in der That, aus fermenthaltigen Lösungen Niederschläge zu gewinnen, denen die fermentirende Eigenschaft noch anhaftet. Doch haben wir keine Garantie dafür, dass diese stets amorphen Niederschläge chemische Individuen seien. So oft man sie einer Elementaranalyse unterworfen hat, ergab sich eine Zusammensetzung, welche der der Eiweissstoffe und Peptone sehr ähnlich ist. Wir können gar nicht wissen, ob das Ferment nicht vielleicht bloss einen kleinen Bruchtheil des analysirten Stoffgemenges ausmacht, so klein, dass er das Resultat der Analyse kaum beeinflusst.“*

Fassen wir das Gesagte zusammen, so können wir die Resultate der vorstehenden chemischen Untersuchungen in etwa folgender Weise präcisiren:

Das Ricin ist ein Eiweisskörper, eine sogen. Phytalbumose, und gehört zu der Gruppe der „ungeformten“ Fermente. Mit den Glycosiden und den Säureanhydriden hat es bestimmt nichts zu thun.

---

[1]) v. Wittich, Pflüger's Arch. 1869, Bd. 2, p. 193 u. 1870, Bd. 3, p. 339.
[2]) Krasilnikow, Medicinski Westnik 1864.
[3]) Chemisches Centralblatt 1889, Bd. 1, Nr. 21, p. 695.
[4]) G. Bunge, Lehrb. d. phys. u. pathol. Chemie. Leipzig 1887, p. 167.

C. Pharmakologische Versuche über das Ricin aus Ricinus communis.

I. Wirkung des Ricins auf das Blut und dessen Bestandtheile.

1. Wirkung auf defibrinirtes Blut.

Die bei weitem interessanteste und wichtigste Wirkung des Ricins ist die auf das Blut. Bevor ich dieselbe einer genaueren Besprechung unterziehe, halte ich es für nothwendig, zu betonen, dass dieselben von mir nur mit frisch dargestelltem Ricin, welches niemals vorher in Pulverform trocken vorhanden gewesen war, angestellt worden sind. Prof. Kobert hat dieselben jedoch einer sorgfältigen Revision und Erweiterung unterzogen und dabei auch reines trockenes Ricin verwendet, welches zu Versuchen natürlich immer gelöst wurde und neutral reagirte. Es ist zu merken, dass durch das Trocknen die Wirkung etwas abgeschwächt wird, aber nicht erheblich.

Das von mir hauptsächlich verwendete Präparat wurde auf folgende Weise hergestellt.

Enthülste frische Sem. Ricini werden mit 10%iger NaCl-Lösung zerrieben, emulsionirt; die Emulsion wird filtrirt. Das Filtrat wird mit überschüssigem Magnesiumsulfat versetzt, wodurch eine Fällung entsteht. Das überschüssige Magnesiumsulfat krystallisirt in der Kälte aus und kann, wenigstens zum Theil, leicht entfernt werden; zum Theil dagegen wird das Präparat durch Dialyse von ihm befreit. Der so von den Salzen theilweise gereinigte Dialysenrückstand wird mit Wasser und so viel kohlensaurem Na aufgenommen, bis er sich vollkommen gelöst hat und schwache, aber deutliche alkalische Reaction zeigt. In anderen Fällen wurde der Dialysenrückstand in wenig 10%iger ClNa-Lösung aufgenommen und dann mit destillirtem Wasser stark verdünnt. Manchmal wurde die Verdünnung auch mit physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen. Die Bestimmung der Ricinmenge wurde stets mittelst Trocknen und Veraschen berechnet, indem alles Organische für Ricin genommen wurde.

Versuch 1.

1 cc der so verdünnten Lösung, dass 1 cc 1 mg Ricin enthält, wird mit 1 cc Kaninchenblut und 18 cc physiologischer NaCl-Lösung versetzt und nach 10 Minuten filtrirt. — 1 Controllportion wird ebenso gemischt, doch ohne Gift gelassen und ebenfalls nach 10 Minuten filtrirt. Bei der Filtration liefert die Controllportion ein Filtrat, welches fast sämmtliche rothe Blutkörperchen enthält. Die vergiftete Portion dagegen liefert ein **wasserklares** Filtrat, und auf dem Filter bleibt ein Klumpen, bestehend aus den scheinbar durch Fibrin mit einander verklebten rothen Blutkörperchen.

Concentration des Ricins in der Mischung = 1 : 20000.

Versuch 2.

Dieser Versuch wird in gleicher Weise mit Kaninchenblut ausgeführt wie Versuch 1, nur mit dem einen Unterschiede, dass die Ricinlösung noch dreifach verdünnt worden war, so dass in dem einen verwandten Cubikcentimeter also nur $^1/_3$ mg Gift enthalten war. Nach 30 Minuten wird filtrirt. Bei der ersten Filtration gehen einige Blutkörperchen durch, bei der zweiten durch dasselbe Filter jedoch nicht mehr. Dieselben klumpen vielmehr wie vorhin zusammen. Bei der Controllportion ist auch durch vielmaliges Filtriren keine Aenderung der Blutflüssigkeit zu erzielen.

Concentration des Ricins in der Mischung = 1 : 60000.

Beobachtet man den Vorgang dieser Zusammenballung im Reagenzglase mit der Lupe, so fällt uns auf, dass schon nach Zusatz von stark verdünnter Ricinlösung nach einigen Minuten sich einzelne kleine Flocken bilden, von denen jede aus mehreren rothen Blutkörperchen besteht. Nach Verlauf von nochmals einigen Minuten tritt auch eine Verklebung dieser Flocken unter einander ein, wonach sich die Coagula langsam zu Boden senken, einen Klumpen bildend, der geronnenem Blute äusserst ähnlich sieht. Der Process der Verklebung oder Gerinnung schreitet offenbar noch längere Zeit hindurch weiter fort, denn wenn das Präparat noch etwa 1—2 Stunden ruhig gestanden hat, hat die am Boden sitzende Masse bereits eine derartige Consistenz erhalten, dass sie bei vorsichtiger Entfernung aus dem Reagenzglase dessen Abguss darstellt. Die über den rothen Blutkörperchen beim Stehen sich bildende Schicht besteht aus klarer Flüssigkeit, welche trotz Schüttelns bei einer etwa vorgenommenen Filtration ebenso klar durch das Filter geht.

Versuch 3.

1 cc einer Lösung von trockenem, reinem Ricin in 10%iger Kochsalzlösung, enthaltend 1 mg Ricin wird mit 23 cc physiologischer Kochsalzlösung und 1 cc Rinderblut versetzt. Nachdem während einer halben Stunde die Mischung mehrmals sanft umgeschüttelt worden war, wird sie filtrirt und ergibt auf dem Filter eine rothe Masse und im Filtrat eine klare hellgelbe Flüssigkeit.

Concentration des Ricins in der Mischung = 1 : 25000.

Versuch 4.

8 cc ganz frisch defibrinirtes, unverdünntes Hundeblut werden mit 20 cc einer 0,8%igen Lösung von reinem trockenen Ricin in 10%iger Kochsalzsolution vermischt, mehrmals sanft geschüttelt und nach 1 Stunde, nachdem eben nochmals geschüttelt worden war, aufs Filter gebracht. Zur Controlle wird ein ganz eben solches Gemisch nur ohne Ricin, ebenso behandelt und auch auf ein Filter gebracht. Dann werden beide Filter mit viel physiologischer Kochsalzlösung nachgewaschen. Während das Filtrat der Ricinmischung farblos ist und bleibt, gehen von der Controllportion, namentlich beim Nachwaschen, fast alle Blutkörperchen ins Filtrat. Das Filter wird dabei

leer, während das Ricinfilter eine voluminöse Masse enthält, welche genau wie Blutkuchen aussieht.

Man ersieht aus diesen Versuchen, welche bei Kaninchen-, Rinder-, Pferde-, Ziegen-, Schafs-, Hunde-, Katzen-, Tauben-, Hühner- und Menschenblut bei nicht zu starker Verdünnung positiv ausfielen, dass das Ricin die Abscheidung einer unfiltrirbaren rothen Masse aus dem defibrinirten Blute veranlasst, welche mit Blutkuchen grosse Aehnlichkeit hat. Auch unter dem Mikroskope betrachtet erinnert der Process entschieden an die Gerinnung des nicht defibrinirten Blutes.

Uebrigens scheint das in 1%iger Kochsalzmischung untersuchte Blut verschiedener Thiere ein graduell verschiedenes Verhalten gegen das Ricin zu haben. So tritt der besprochene Process im Kaninchenblute z. B. ungleich energischer, nämlich noch bei einer Verdünnung des Giftes von 1 : 60000 ein, während beim Katzenblute schon eine Verdünnung des Ricins von 1 : 20000 kein ganz blutkörperchenfreies Filtrat mehr lieferte. Im verdünnten Blute von Amphibien (Fröschen) und Reptilien (Kreuzottern) musste die Concentration eine noch viel grössere sein. Das Blut der Vögel (Hühner, Tauben) stand zwischen dem der Säugethiere und Amphibien. Diese Verschiedenheit des Verhaltens verschiedener Säugethier-Blutarten kann uns nicht wundern; haben doch noch neuerdings Krüger[1]) einerseits und Marchand[2]) und Cahn[3]) andererseits auf ähnliche Verschiedenheiten hingewiesen.

Der eben beschriebene, so sehr merkwürdige Vorgang legte zunächst die Frage sehr nahe, von welchen Theilen des Blutes er ausgehe, ob vom Serum oder von den Blutkörperchen. Er zwingt uns ferner, die Beziehungen zum Fibrin zu untersuchen. Die meisten der hierzu nothwendigen Versuche hat Prof. Kobert selbst angestellt und mir zur Veröffentlichung überlassen.

2. Wirkung auf Blutserum.

Versuch 5.

5 cc Serum von Hundeblut werden mit gleichfalls 5 cc Ricinlösung (= 57,5 mg) Ricin versetzt und geschüttelt, wobei binnen 5 Stunden eine deutliche Trübung[4]) entsteht. Nach mehrtägigem Stehen ist sonst keine Veränderung der Flüssigkeit zu constatiren, jedoch hat sich ein deutlicher Bodensatz gebildet.

Somit wird, wie es scheint, das Serum vom Gifte ebenfalls in der uns interessirenden Richtung alterirt, d. h. es kommt zu einem

[1]) F. Krüger, Ueber die ungleiche Resistenz des Blutfarbstoffes verschiedener Thiere gegen zersetzende Agentien. Zeitschr. für Biologie Bd. 24, 1887, p. 318.

[2]) Marchand, Ueber die Wirkung der chlorsauren Salze im Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 22, 1887, p. 201; Bd. 23, 1887, p. 273.

[3]) Cahn, Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen der chlorsauren Salze. Ibidem.

[4]) Herrn Stillmark ist diese Veränderung entgangen, doch habe ich sie nie vermisst. Kobert.

Niederschlage. Dieser Niederschlag bildete sich merkwürdiger Weise bei verdünntem Serum schneller als bei unverdünntem, wie nachfolgender Versuch zeigt.

Versuch 6.

1 cc unverdünntes centrifugirtes Serum einer (fiebernden) Katze wird zu gleichen Theilen mit 1%igem Ricin (in 10%igem ClNa gelöst) vermischt, ohne dass sich sofort etwas Merkliches änderte.

1 cc desselben Serums mit 9 cc Aqua dest. verdünnt und dann mit 2 cc der Ricinlösung versetzt, gibt dagegen fast augenblicklich eine flockige Fällung.

Wurde jetzt die erste noch klare Portion ebenfalls mit dem vierfachen Volumen Wasser verdünnt, so entstand auch hier sofort ein Niederschlag.

Versuch 7.

5 cc centrifugirtes klares Rinderblutserum, wenige Stunden alt, werden mit 10%iger physiologischer Kochsalzlösung und 2 cc einer 1%igen Lösung von Ricin in 10%iger ClNa-Solution geschüttelt, wobei sofort ein flockiges Gerinnsel entsteht, welches sich abfiltriren lässt. Das Filtrat mit einigen Tropfen von defibrinirtem Blute versetzt ergibt keine Gerinnung mehr.

Versuch 8.

2 cc centrifugirtes klares Rinderblutserum, wenige Stunden alt, werden mit 3 cc physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und sodann mit 2 cc einer 1%igen Solution von Ricin in physiologischer Kochsalzlösung versetzt, geschüttelt und dann eine halbe Stunde sich selbst überlassen. Es hat sich ein deutlicher weisser Niederschlag gebildet.

Versuch 9.

Frisches Blut eines Hahnes wird fünffach mit 10%iger Kochsalzlösung verdünnt und dann centrifugirt. Von dem dabei gewonnenen Serum werden 9 cc mit 1 cc einer 5%igen Solution von Ricin in 10%ige Kochsalzlösung versetzt und geschüttelt, wobei sofort ein Niederschlag eintritt.

Wir sehen also, dass das Ricin im Serum des Hunde-, Rinder- und Hahnenblutes, gleichgültig, ob dieses mit Kochsalzlösung verdünnt ist oder nicht, einen abfiltrirbaren Niederschlag hervorruft. Dieser hatte in allen Fällen eine weisslichgelbe Farbe und war im Gegensatz zu dem im defibrinirten Blute entstehenden nicht ein zusammenhängendes Gerinnsel, sondern bestand aus einzelnen Flocken, welche nur wenig Neigung hatten, unter einander zu verkleben. Im verdünnten Serum bildete er sich auffallender Weise rascher als im unverdünnten.

3. Wirkung auf rothe Blutkörperchen resp. deren Bestandtheile.

Die hier in Frage kommenden Versuche mussten naturgemäss in zweierlei Weise angestellt werden, nämlich mit intacten, durch Centrifugiren nach Alex. Schmidt gewonnenen und gewaschenen Blutkörperchen, dann mit Blutkörperchenlösung, dann mit Stroma und zuletzt mit Hämoglobin.

a) Wirkung auf intacte rothe Blutkörperchen.

Versuch 10.

Frisches Pferdeblut wurde nach dem Defibriniren 6 Stunden lang centrifugirt und dann der sehr dicke Körperchenbrei noch 3mal mit 2%iger Natriumsulfatlösung verrührt und von Neuem centrifugirt. So wurde ein Blutkörperchenbrei erhalten, welcher vom Serum so gut wie nichts mehr enthielt. Vermischte ich jetzt 5 cc dieses Breies mit dem doppelten Volumen einer 5%igen Lösung von Ricin in 5%igen ClNa, so entstand sofort ein Bodensatz, welcher auch beim Zusatze des zehnfachen Volumens von physiologischer Kochsalzlösung sich nicht wieder auflöste. Die Farbe dieses Bodensatzes war blutroth, seine Consistenz war nicht so fest wie bei den Versuchen mit defibrinirtem Blute, aber sie war doch bei Weitem nicht so gering wie bei den Versuchen mit Serum.

Versuch 11.

1 cc Blutkörperchenbrei aus gut centrifugirtem Rinderblut wird in 99 cc physiologischer Kochsalzlösung suspendirt und zu 24 cc von dieser Mischung 1 cc einer 1%igen Ricinlösung gesetzt. Nach mehrmaligem Schwenken des Reagenzglases macht sich ein Zusammenballen der Blutkörperchen bemerkbar, so dass beim Aufgiessen auf ein Filter ein klares blutkörperchenfreies Filtrat erhalten wird, bei einer ebenso, nur ohne Ricin, behandelten Controllportion aber nicht.

Concentration des Ricins in der Mischung = 1 : 2500.

Versuch 12.

Von der Blutkörperchen-Kochsalzmischung des vorigen Versuches werden 50 cc mit 2 mg Ricin versetzt. Nachdem 5 Minuten lang das Glas sanft geschüttelt worden ist, wird filtrirt. Das Filtrat enthält nicht ein einziges Blutkörperchen; dieselben bilden vielmehr auf dem Filter eine Art Blutkuchen.

Concentration des Ricins in der Mischung = 1 : 25000.

Wir sehen also, dass das Ricin auf isolirte rothe Blutkörperchen ganz in analoger Weise einwirkt wie auf defibrinirtes Blut, d. h. es bildet sich selbst bei mehr als zwanzigtausendfacher Verdünnung ein Gerinnsel, welches geronnenem Blute sehr ähnlich aussieht. Dasselbe schien beim Entstehen in defibrinirtem Blute ein festeres Gefüge zu haben, als bei der Bildung aus

centrifugirten Blutkörperchen. Wurde dasselbe mit sehr viel destillirtem Wasser übergossen, so löste es sich nicht auf, gleichgültig, ob es aus defibrinirtem Blute oder aus Blutkörperchen dargestellt worden war; dagegen gab es sein Hämoglobin an das destillirte Wasser allmählig ab und wurde weiss. Auch dieses Verhalten erinnert an das des Fibrins. Während jedoch Fibrin beim Schütteln mit Wasser sich stets in Fasern auflöst, zeigt unsere Substanz dabei ein flockiges Gefüge.

b) Wirkung auf Blutkörperchenlösung.

Es war nach dem Obigen zu erwarten, dass auch bei Zusatz von Ricin zu gelösten Blutkörperchen eine Gerinnung eintreten müsste. Dieser Erwartung entsprach

Versuch 13.

Frisches defibrinirtes Rinderblut wurde in der bei Versuch 10 beschriebenen Weise centrifugirt und die Blutkörperchen gewaschen. Aus dem Blutkörperchenbrei wurde durch Zusatz von destillirtem Wasser eine möglichst concentrirte Lösung gemacht und diese filtrirt. Zu 9 cc des intensiv rothen klaren Filtrates wurde 1 cc einer 1%igen Ricinlösung gesetzt und etwas geschüttelt, wobei fast unmittelbar eine hellrothe flockige Fällung entstand, welche auf dem Filter mit destillirtem Wasser sich leicht farblos waschen liess und der in den Versuchen 9—11 beschriebenen Substanz durchaus ähnlich war.

Der Versuch wurde mit Pferde- und Hundeblut mit gleichem Resultate wiederholt. Damit ist bewiesen, dass Ricin auch mit Blutkörperchenlösung einen fibrinartigen Niederschlag gibt.

c) Wirkung auf Stromata.

Nach dem Resultate der letzten Versuche stand zu erwarten, dass auch von Hämoglobin befreite rothe Blutkörperchen mit Ricin einen Niederschlag geben würden. Zur Entscheidung dieser Frage führte

Versuch 14.

Eine Portion Stromata aus frischem Pferdeblut, welche durch Behandeln der mittelst Centrifuge gewaschenen rothen Blutkörperchen mit kohlensaurem Wasser gewonnen worden waren, wurden in physiologischer Kochsalzlösung suspendirt und mit dem gleichen Volumen einer 1%igen Ricinlösung in 5%iger Kochsalzsolution versetzt. Nach einigem Schütteln hatten die vorher leicht flottirenden lockeren „Schatten" sich zu einem Niederschlag zusammengeballt, welcher sich abfiltriren und mit destillirtem Wasser auswaschen liess.

Ich will nicht verhehlen, dass dieser Versuch von mir nur einmal angestellt worden ist, weil die Darstellung der Stromata mir grosse Schwierigkeiten verursachte. Jedenfalls lässt sich das Resultat desselben nur in dem Sinne deuten, dass auch die Substanz der Stromata durch Ricin zu einer festeren Eiweissmasse ganz

oder theilweise umgewandelt wird, welche in destillirtem Wasser nicht mehr in dem Grade aufquillt und unsichtbar wird, wie die Stromata allein es thun.

d) Wirkung auf Hämoglobin.

Nach dem Vorhergehenden war es nicht sicher, ob das Ricin mit Hämoglobin oder besser mit Oxyhämoglobin eine Fällung ergeben würde. Die Entscheidung darüber gab

Versuch 15.

Feuchte Hämoglobinkrystalle aus Pferdeblut wurden mit so viel 10%iger Kochsalzlösung verrieben, dass eine 1%ige Oxyhämoglobinlösung entstand. Dieselbe wurde filtrirt und mit dem halben Volumen einer 5%igen Ricinlösung (in 10%igem ClNa) versetzt, ohne dass weder sofort, noch nach Schütteln oder längerem Stehen ein Niederschlag eingetreten wäre. Wurde jetzt Sodalösung zugefügt, so fiel wohl das Ricin aus, aber unverändert, und das Hämoglobin blieb in Lösung.

Dieser Versuch zeigt, dass das Hämoglobin sich ebenso wenig an der Ricingerinnung activ betheiligt, als an der Fibringerinnung.

4. Wirkung auf undefibrinirtes Blut resp. Theile desselben.

Nach allem Obigen sollte man erwarten, dass die Fibringerinnung im nativen Blute um so rascher und intensiver eintreten werde, je mehr Ricin zugesetzt wird. Dieser Voraussetzung entsprechen die Thatsachen aber nicht. Dies zeigen die nächsten Versuche, welche zunächst mit allen Bestandtheilen des undefibrinirten Blutes vorgenommen wurden.

a) Wirkung auf ganzes undefibrinirtes Blut.

Versuch 16.

Der Art. Carotis comm. einer Katze werden 3 Portionen natives Blut von je 20 cc entnommen, welche wir mit A, B und C bezeichnen wollen. Sie befinden sich in gleich grossen Masscylindern.

Portion A erhält einen Zusatz von 1 cc einer Ricinlösung, welcher 28,7 mg Ricin und 52 mg Salze (Sulfate und Chloride) enthält. Mit diesem Zusatz wird das Blut durch vorsichtiges Umschütteln vermischt.

Portion B erhält als Zusatz die Asche von 1 cc derselben Lösung, d. h. also die Gesammtmenge der Chloride und Sulfate, welche A erhielt. Mischung erfolgt wie bei A.

Portion C erhält gar keinen Zusatz, wird aber ebenso wie A und B geschüttelt.

Nach 7 Minuten lassen sich B und C umkehren ohne auszufliessen; sie sind also wenigstens an der Oberfläche geronnen.

Portion A ist noch nach 12 Minuten ganz flüssig. Erst in der

15. Minute gelingt der Umkehrversuch, wenn er sehr vorsichtig angestellt wird.

Dieser Versuch zeigt, dass das Ricin, unabhängig von den zu seiner Lösung nöthigen Salzen, die Gerinnung an der Oberfläche frisch entnommenen Blutes eher verlangsamt als beschleunigt.

Versuch 17.

Dieser Versuch wurde gerade so angestellt wie der vorhergehende, nur stammte das Blut aus der Vena jugularis ext. eines Pferdes. Die Ricinlösung war dieselbe wie vorhin. Der Ausfall war diesmal derartig, dass die mit Ricin versetzte Portion A noch 20 Minuten, nachdem die andern beiden geronnen waren, an der Oberfläche flüssig war.

Versuch 18.

Aus der Carotis eines Hahnes wird 1 cc Blut in der doppelten Menge 10%ige Chlornatriumlösung aufgefangen und mit A bezeichnet. Ein zweiter Cubikcentimeter wird ebenso aufgefangen, nur enthält die Chlornatriumlösung 5% Ricin.

Während bei A sich in den ersten 10 Minuten absolut keine sichtbare Veränderung einstellt, klumpen sich bei B sofort die Blutkörperchen zu einer siegellackartigen Masse zusammen und fallen zu Boden, während das Plasma flüssig bleibt.

Nach 25 Minuten ist A noch unverändert, hat aber auch noch über den sich senkenden Blutkörperchen eine farblose Plasmaschicht; B dagegen zeigt unten die in Zusammenballung begriffenen oder schon am Boden fest anliegenden Blutkörperchen und darüber eine dicke Schicht farbloses flüssiges Plasma.

Nach 40 Minuten ist A in der Gerinnung begriffen, wenngleich nicht so fest, dass man das Gläschen umkehren könnte. In B dagegen ist das Plasma noch ebenso flüssig wie zu Anfang.

Nach 60 Minuten ist A geronnen, B aber noch oben ganz flüssig, während am Boden ein aus sämmtlichen Blutkörperchen bestehender Klumpen haftet.

Diese Versuche zeigen, dass das Ricin im undefibrinirten Blute zwei von einander verschiedene Wirkungen ausübt. Die erste besteht in einer Coagulation der rothen Blutkörperchen, und die zweite in einer Verzögerung der Fibrinausscheidung im Plasma. In die Coagulation der Körperchen gehen, wie wir an den Versuchen mit Serum gesehen haben, wohl auch Theile der Plasma mit ein. Ich betone aber, dass das Blutkörperchencoagulum auch beim undefibrinirten Blute keine eigentlichen Fäden einschloss, wie dies beim Fibrincoagulum der Fall ist; es war vielmehr gerade so flockig wie bei Anwendung von defibrinirtem Blute.

b) Wirkung auf Plasma.

Diese Versuche mit Plasma konnten nur mit dem aus Pferdeblut gewonnenen angestellt werden, weil die Blutkörperchen der übrigen Säugethiere sich zu langsam senken.

Versuch 19.

1 l der Jugularvene eines Pferdes entnommenes Blut wird in einem hohen Glascylinder sofort in Eis gesetzt. Nachdem sich etwa 100 cc Plasma oben gebildet haben, werden vorsichtig in einen kleinen, schon vorher mit Eis gekühlten Cylinder 20 cc davon abgegossen und mit 5 cc 5%iger Ricinlösung (in ClNa) vermischt. Nach 12stündigem Stehen bei 0° C. hat sich am Boden des kleinen Cylinders ein flockiger Niederschlag abgesetzt, welcher dem aus Serum unter gleichen Umständen entstehenden sehr ähnlich aussieht. Die über demselben stehende klare Flüssigkeit wird vorsichtig abgegossen und auf Zimmertemperatur erwärmt, wobei sie im Laufe einer Stunde gerinnt. Eine Portion von 20 cc normales Plasma gerinnt schon nach 35 Minuten.

Die durch das Ricin bedingte Ausfällung im Plasma reisst also von den Fibringeneratoren jedenfalls nur so wenig mit nieder, dass die Gerinnung des Fibrins nur abgeschwächt, aber nicht unmöglich gemacht wird.

5. Ueber das sonstige physiologisch-chemische Verhalten des Ricinniederschlags.

Ich habe schon oben erwähnt, dass man das Ricincoagulum aus Blut mit destillirtem Wasser ähnlich wie Fibrin von Farbstoff befreien kann, und dass es dann dem Fibrin ähnlich aussieht, sich aber durch seine niemals fadenartige Structur von ihm unterscheidet. Ich möchte diesen Körper hier kurz als Ricinfibrin bezeichnen, um dadurch anzudeuten, dass er zwar mit echtem Fibrin manche Aehnlichkeit hat, durchaus aber von ihm unterschieden werden muss. Diese Aehnlichkeit mit Fibrin zwingt mich, hier auf einige, das Fibrin betreffende neuere Arbeiten einzugehen.

a) Bekanntlich hat E. Freund[1]) eine neue Theorie der Blutgerinnung aufgestellt, wonach der Fibrinbildung stets die Ausscheidung von gesättigt phosphorsaurem Kalk zu Grunde liegen soll. Freund experimentirte zunächst mit Transsudaten. Es gelang ihm, an einer grossen Reihe solcher Flüssigkeiten, welche stets Kalksalze enthalten, nachdem sie von dem spontan ausgeschiedenen Fibrin befreit worden waren, durch Zusatz von geringen Mengen Natriumphosphat von Neuem Gerinnung zu erzeugen. Der jetzt ausgeschiedene Körper zeigte alle Eigenschaften, sowie die Zusammensetzung des Fibrins. Der Kalk muss als Phosphat zur Ausscheidung gebracht werden; seine Fällung als Carbonat oder Sulfat war ohne Wirkung. Wurde einem Transsudate verdünnte Chlorcalciumlösung und Natriumphosphat hinzugefügt, so konnte in derselben Flüssigkeit nach jedesmaliger Entfernung des Fibrins bis zu zehn Malen Gerinnung hervorgebracht werden. Andererseits wirkte eine durch Natriumphosphat zur Gerinnung gebrachte Flüssigkeit nach Entfernung des Fibrins wieder fibrinbildend auf eine zweite seröse Flüssigkeit. Wurden die Salze aus einer Gerinnungsflüssigkeit durch Dialyse entfernt und dann

[1]) Centralblatt für Physiologie 1889, p. 714; referirt im Chem. Centralbl. 1889, Bd. 1, Nr. 17, p. 545.

Chlorcalcium und Natriumphosphat in geeigneten Mengen zugefügt, so trat Gerinnung ein, ohne Zusatz dieser Salze aber nicht. Bei den serösen Flüssigkeiten ist somit das Unlöslichwerden des phosphorsauren Kalkes die einzige Ursache der Gerinnung des Fibrins. Grössere Mengen verhindern die Gerinnung. Was das Blut anlangt, so enthält dieses genügende Mengen von Calciumsalzen und von Phosphorsäure, um unlöslich sich abscheidenden phosphorsauren Kalk zu liefern. Calcium und Säure sind aber in dem kreisenden Blute räumlich von einander getrennt, das erstere vorwiegend im Plasma, die letztere in den zelligen Elementen, vorhanden. Die geringe Menge von Calciumphosphat, welche im Plasma enthalten ist, wird dort in Lösung gehalten. Erst wenn durch irgend welche Ursachen diese Menge so vergrössert wird, dass sie nicht mehr in Lösung gehalten werden kann, tritt nach Freund durch Ausscheidung von Calciumphosphat der Anstoss zur Gerinnung ein. Die Rolle der Adhäsion bei der Blutgerinnung besteht nach unserem Autor nun darin, dass durch sie die Blutkörperchen in einen Zustand versetzt werden, bei welchem sie einen Theil ihres Inhaltes in das Plasma austreten lassen, wodurch es zur Bildung von unlöslichem Phosphat kommt. Die Gerinnung bleibt dieser Theorie zufolge aus, falls Lösungsmittel des Calciumphosphats, wie Pepton oder CO_2, in genügender Menge vorhanden sind; sie tritt dagegen selbst in Blutgefässen ein, falls durch Rauhigkeiten der Wandungen u. dergl. auf das Blut eine stärkere Adhäsion ausgeübt wird. Möge diese Theorie, zu der übrigens Alexander Schmidt und seine Schule bisher keine Stellung genommen haben, sich richtig erweisen oder nicht, so kann ich doch auf Grund specieller Versuche Prof. Kobert's behaupten, dass ein so einfacher Zusammenhang der Ricinfällung mit dem phosphorsauren Kalk sich nicht nachweisen lässt.

b) Eine weitere, für unsere Untersuchungen hier wichtige Angabe stammt von Ph. Limburg[1]). Dieser Forscher machte die interessante Entdeckung, dass das Fibrin, wie es bei der gewöhnlichen Blutgerinnung gewonnen wird, sich in concentrirten Lösungen von Kali nitricum, Kali chloricum, Ammonium nitricum und von Harnstoff wieder auflöst. Es schien mir nun von grossem Interesse zu sein, festzustellen, wie weit das Kaliumnitrat die Ricinfällung der Blutbestandtheile beeinflussen, resp. den Ricinniederschlag wieder auflösen würde. Natürlich musste zunächst festgestellt werden, ob Ricinlösung (in 10%iger ClNa) durch gesättigte Kaliumnitratlösung etwa ausgefällt wird; dies ist jedoch keineswegs der Fall.

Versuch 20.

1 cc defibr. Hundeblut + 8 cc gesättigte Kaliumnitratlösung + 1 cc 1%ige Ricinlösung (in 10%iger ClNa) werden unter Schütteln gemischt.

1 cc defibrinirtes Hundeblut + 8 cc gesättigte Kaliumnitratlösung + 1 cc 10%ige Kochsalzlösung werden als Controllportion gleichzeitig ganz in derselben Weise gemischt.

---

[1]) Ueber Lösung und Fällung von Eiweisskörpern durch Salze. Hoppe-Seyler's Zeitschr. für physiol. Chem. Bd. 13, 1889, p. 450.

In der Ricinportion tritt fast augenblicklich eine Zusammenballung der rothen Blutkörperchen ein. Auf ein Filter gegossen, gehen von dieser Portion gar keine Blutkörperchen, wohl aber alles Serum schnell ins Filtrat über. Die Controllportion filtrirt langsam und enthält im Filtrat fast ebenso viel Blutkörperchen als im Filterrückstand. Werden jetzt beide Filter mit destillirtem Wasser ausgewaschen, so erhält man in der Ricinportion einen fibrinartigen Rückstand, in der Controllportion aber ein leeres Filter.

Versuch 21.

Dieser Versuch gleicht ganz dem vorigen, nur dass statt Hundeblut 1 cc Brei von durch Centrifugiren und Auswaschen mit Natriumsulfat gereinigten rothen Blutkörperchen des Rindes verwendet wurden, und dass das Gemisch eine halbe Stunde lang sich selbst überlassen wurde.

Diese beiden Versuche beweisen, dass die Coagulation, welche durch Ricin in defibrinirtem Blute und in Blutkörperchensuspensionen hervorgerufen wird, durch Kaliumnitrat nicht merkbar beeinflusst wird. Ob das Coagulum ein wenig kleiner als ohne Kaliumnitrat ausfällt, wurde nicht untersucht.

Nach diesen Versuchen musste es von Interesse sein, festzustellen, wie sich das Ricin zu einer Lösung von Fibrin in Kalisalpeter verhalten würde.

Versuch 22.

Eine gesättigte Lösung von Fibrin aus Rinderblut in gesättigter Kaliumnitratsolution wird zur Hälfte des Volumens mit 1%iger Ricinlösung (in 10%iger ClNa) versetzt und im Laufe einer Stunde mehrmals geschüttelt. Nach dieser Zeit hat sich ein geringer aber deutlicher flockiger Niederschlag gebildet. Eine Controllportion der gleichen Mischung ohne Fibrin ergibt dagegen keinen Niederschlag.

Damit ist bewiesen, dass die coagulirende Kraft des Ricins sich selbst an wieder aufgelöstem Fibrin äussert. Damit steht auch das Auftreten des Ricinniederschlags in Versuch 20 und 21 im vollsten Einklang.

Es blieb jetzt nur übrig zu untersuchen, ob aus der Fibrinlösung alles Fibrin ausgefällt war. Dies war jedoch in Versuch 22 sowie in einigen ähnlichen, wo 5%ige Ricinlösung angewandt worden war, nicht der Fall. Es wird also durch das Ricin nur ein, und zwar kleiner, Theil des gelösten Fibrins ausgefällt. Dies kann uns nicht wundern, da Limburg nachgewiesen hat, dass die Fibrinlösung in der That aus mehreren Eiweisskörpern besteht. Ich würde ganz sicher diese Frage weiter verfolgt haben, wenn nicht die Arbeit Limburg's erst erschienen wäre, als diese Arbeit bereits zum Druck nach Stuttgart abgeschickt worden war. Es war daher kaum Zeit, obige Versuche noch rasch anzustellen und einzuschieben. Das pharmakologische Institut zu Dorpat behält sich die Fortsetzung dieser Untersuchung nach der physiologisch-chemischen Richtung vor.

Es war jetzt noch die Frage zu beantworten, ob das Kaliumnitrat das Ricinfibrin, wenn nicht ganz, so doch wenigstens theilweise

wieder aufzulösen im Stande sei, was nach dem vorhergehenden Versuche nicht undenkbar ist.

Versuch 23.

Gut ausgewaschenes weisses Fibrin aus Rinderblut wird mit gesättigter Kaliumnitratlösung in grossem Ueberschuss versetzt und für 3mal 24 Stunden bei einer Temperatur von 30—35° C. gehalten.

Als Controllportion wird weisses, gut ausgewaschenes wirkliches Fibrin aus Rinderblut ebenso behandelt.

Nach 3 Tagen werden beide Portionen, welche an Menge des Ungelösten sichtlich abgenommen haben, filtrirt und die Filtrate einigen Eiweissreactionen unterworfen. Beide geben dabei ein durchaus positives Resultat.

Damit ist bewiesen, dass das Ricinfibrin wie das wirkliche Fibrin von Salpeterlösung gelöst wird. Ob eine völlige Lösung erfolgt, konnte wegen der Kürze der Zeit nicht festgestellt werden; es erscheint mir jedoch unwahrscheinlich.

c) Bei dem starken Fällungsvermögen des Ricins für gewisse Eiweissstoffe des Blutes war es nicht undenkbar, dass auch andere ähnliche Substanzen gefällt werden. Ich stellte darauf hin einige Versuche mit Myosin an, welches zu diesem Behufe genau nach der Vorschrift von Drechsel (1889) dargestellt worden war, bekam aber keine Fällung. Ebenso negativ fielen Versuche mit Hühnereiweiss aus. Es muss daher hier betont werden, dass das Ricin trotz seiner coagulirenden Wirkung auf die Blutarten von vier Wirbelthierclassen auf Myosin und auf Hühnereiweiss gar nicht einwirkt. Umsomehr sind wir natürlich gezwungen, die Wirkung auf das Blut als etwas ganz Specifisches aufzufassen.

II. Wirkung des Ricins auf überlebende Organe von Warmblütern.

Nach den Resultaten des vorigen Abschnittes lässt sich der Erfolg eines sogen. Durchströmungsversuches scheinbar mit Sicherheit voraussagen. Zur Prüfung der Richtigkeit dieser Voraussetzung diente

Versuch 24.

Die frisch herausgeschnittene Niere eines jungen Rindes wird ca. 1 Stunde nach dem Schlachten in den von Thomson[1]) beschriebenen Wärmekasten gebracht und in derselben Weise, wie bei den Thomson'schen Versuchen, mit unverdünntem Blute desselben Thieres durchströmt.

Nachdem das Organ sich wieder belebt hatte, wird die Menge des ausgeflossenen Blutes bestimmt: Der Strom zeigt eine entschiedene Tendenz zum Ansteigen. Pro Minute fliessen nämlich durch: 7, 15, 18, 14, 18, 23, 23 cc. Als jetzt statt des normalen Blutes mit Ricin

1) Hermann Thomson, Ueber die Beeinflussung der peripher. Gef. durch pharmakol. Agentien. Diss. Dorpat 1886.



vergiftetes (Ricin: Blut = 1:5350) während 4 Minuten durchgelassen wird, findet fast kein Ansteigen mehr statt. Die erzielten Werthe sind: 23, 23, 25, 22, 18, 25. Als wieder normales Blut durchströmt, hebt sich der Strom sofort wieder so, dass pro Minute in den nächsten 5 Minuten je 40 cc durchfliessen.

Bei einer neuen Vergiftung (Ricin: Blut = 1:6968), welche 6 Minuten dauert, sinkt die Strommenge in den ersten 3 Minuten auf 38 cc, in den folgenden 3 auf 25. Trotzdem jetzt wieder normales Blut durchströmt, findet ein weiteres Sinken statt, so dass in den nächsten 4 Minuten im Durchschnitt 16 und in den darauf folgenden 10 Minuten durchschnittlich 16,8 cc durchströmen. Erst dann lässt die Nachwirkung nach und es strömen pro Minute durch: in den nächsten 4 Minuten im Durchschnitt je 26, in den darauf folgenden 4 Minuten je 34, in weiteren 4 Minuten je 54.

Einige weitere Versuche an Kalbsfüssen und Rindernieren zeigten, dass bei grösseren Giftdosen enorme Gerinnsel in den Organen entstanden.

Damit scheint mir bewiesen, dass durch das Ricin die Strombreite ausserordentlich verkleinert wird, und zwar auf ganz mechanischem Wege, wie wir dies von vornherein vermuthet hatten.

III. Wirkung des Ricins auf das Williams'sche Froschherz.

Da es — wegen der eben besprochenen Wirkung des Ricins auf das Blut — selbstredend nicht möglich war, defibrinirtes, nur mit NaCl-Lösung verdünntes Blut für den Williams'schen Versuch zu benutzen, wie es gewöhnlich geschieht, so stellte ich mir (nach Tufanow's[1]) Vorgange) aus Pferdeblutserum und physiologischer NaCl-Lösung eine Nährlösung her, indem ich zu 1 Theil Serum 3 bis 4 Theile 0,75%ige Kochsalzlösung zufügte und den nach Ricinzusatz entstehenden Niederschlag abfiltrirte, in einigen Versuchen ihn auch absichtlich im Apparat zu Stande kommen liess. Das Ricin wurde zu diesen Versuchen in physiologischer Kochsalzlösung gelöst.

Das Resultat dieser Versuche war ein derartiges, dass es unnütz wäre, die Protocolle hier wiederzugeben, da das Ricin selbst in einer Menge von 11,5 mg auf 25 cc Flüssigkeit keine Wirkung auf das Herz, die Frequenz seiner Contractionen, die Art der letzteren zu haben scheint, wofern nicht etwa Gerinnsel entstehen und die Ventile und die Herzcanüle verlegen.

Allerdings trat zum Schluss eines Versuches, der eine ganze Stunde lang dauerte, eine Verringerung der Frequenz von ca. 21 Pulsen auf 18 ein, doch ist dieselbe natürlich zu gering, als dass sie uns zu dem Schlusse berechtigen könnte, das Ricin sei ein Herzgift, umsoweniger, als beim Williams'schen Versuch die Gifte viel intensiver zu wirken pflegen, als beim lebenden Thiere.

Es ist ja immerhin möglich, dass das Ricin langsam eine Wirkung auf das Herz ausübt, doch ist sie dann jedenfalls sehr gering, denn

[1]) Siehe diese Institutsarbeiten Bd. 1, 1888, S. 135.

die bei obigem Versuch der 25 cc betragenden Serumflüssigkeit zugesetzte Quantität Ricin (11,5 mg) war eine enorme. Genügte doch schon $^{1}/_{100}$ dieser Dosis, um eine Katze von 2000 g unter den heftigsten Vergiftungserscheinungen sterben zu lassen!

Der Einwand, dass etwa nach Abfiltriren des Niederschlags kein Ricin mehr in Lösung gewesen sei, konnte deshalb nicht gemacht werden, weil bei Zusatz von defibrinirtem Blute zu dieser Lösung sofort Coagulation eintrat.

Ricin ist also ohne Einwirkung auf das Froschherz.

IV. Wirkung des Ricins auf den isolirten Nerven und Muskel.

1. Wirkung auf den Muskel.

Versuch 25.

Beide von der Haut befreite Unterschenkel eines Frosches werden in mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllte Uhrschälchen gebracht und auf ihre elektrische Erregbarkeit geprüft. Da beide bei demselben Rollenabstande zuerst Zuckungen zeigen, sich somit also gleich erregbar erweisen, wird der eine Unterschenkel in eine mit 1 cc Ricinlösung[1]) (= 11,5 mg Gift) versetzte 0,75 % NaCl-Lösung (4 cc) gelegt. Erst nach Verlauf von 5 ½ Stunden zeigt der in der vergifteten Lösung liegende Unterschenkel eine etwas geringere Erregbarkeit als der andere.

Versuch 26.

Ein zweiter analoger Versuch mit einer weniger concentrirten Ricinlösung (11,5 mg Gift auf 25 cc NaCl-Lösung) gibt folgendes Resultat: nach ebenfalls 5 Stunden ist kein Unterschied der Erregbarkeit zu constatiren.

Versuch 27.

Dass es das Ricin gewesen ist, welches die in Versuch 25 geschilderte schwache Wirkung auf den Muskel gehabt hat, und nicht etwa das in der Lösung mit enthaltene Magnesiumsulfat, wurde dadurch bewiesen, dass bei einem dritten Versuche die Ricinlösung zuerst gekocht, und dann genau in derselben Weise wie bei Versuch 25 verfahren wurde. Nach 5 Stunden waren dabei die beiden Unterschenkel gleich elektrisch erregbar geblieben.

2. Wirkung auf die Nervenstämme.

Die beiden Nn. ischiadici eines Frosches werden aus den Oberschenkeln herauspräparirt und hart am Beckenausgange abgeschnitten. Die mit ihnen im Zusammenhang stehenden Unterschenkel werden von der Haut befreit und in mit NaCl-Lösung (0,75 %) gefüllte Uhr-

---

[1]) Zu allen Versuchen an Muskeln und Nerven wurde dasselbe in physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Nebenbei enthielt es etwas Magnesiumsulfat.



schälchen gebracht. Die Nn. ischiadici dagegen werden in zwei andere, dicht daneben gestellte, vorläufig nur mit Kochsalzlösung (je 5 cc) gefüllte Schälchen gelegt und auf ihre elektrische Erregbarkeit geprüft. Nun wird eine starke Ricinlösung (1 cc = 11,5 mg Gift) in das eine Schälchen zu dem N. ischiadicus gebracht, nachdem beide Nerven sich als gleich elektrisch erregbar gezeigt hatten. Der Versuch wird mehrere Stunden lang fortgesetzt, erweist aber keine Verminderung der elektrischen Erregbarkeit des der Ricinlösung ausgesetzten Ischiadicus.

Vorstehende Versuche erlauben uns den Schluss, dass das Ricin keine Wirkung auf den isolirten Nerven hat, während bluthaltige Muskeln von ihm zwar lähmend beeinflusst zu werden scheinen, aber auch nur in minimaler Weise, die in Gerinnung des Inhalts der Gefässe und der Gewebsflüssigkeiten ihre natürliche Erklärung finden dürfte.

V. Wirkung auf den Gesammtorganismus.

Da sowohl bei subcutaner als auch bei intravenöser Application, sowie bei der Darreichung per os das Ricin qualitativ völlig gleiche Vergiftungserscheinungen an meinen Versuchsthieren hervorbrachte, so glaube ich, dieselben hier zusammen besprechen zu dürfen.

Vor Allem sind es die hochgradigen Darmerscheinungen, die das Wesen der Ricinvergiftung ausmachen. Der Dünndarm und in zweiter Linie auch der Magen, der Blinddarm und Dickdarm zeigen eine intensive Veränderung. Blutrothe Verfärbung der Darmschleimhaut, grössere und kleinere Ecchymosen und Geschwüre sind in Kürze die hervorstechendsten pathologisch-anatomischen Erscheinungen einer Vergiftung durch Ricin bei makroskopischer Betrachtung. Alle anderen, übrigens nicht sehr zahlreichen Symptome treten gegen die Affection des Gastrointestinaltractus in den Hintergrund.

Welches ist nun die Genese dieser Veränderungen? Ich glaube auf Grund mikroskopischer Untersuchungen Prof. Kobert's wenigstens bei der Application per os berechtigt zu sein, dieselben hauptsächlich auf die Blutwirkung des Ricins zu beziehen. Das durch Vermischung mit dem resorbirten Ricin geronnene Blut verstopft die Lumina der Darmcapillaren und bewirkt auf diese Weise Thrombosen und Ecchymosirungen. Erosionen und Ulcera der Darmschleimhaut und der des Magens sind die natürlichen Folgen der Circulationsstörungen. War die Dosis klein, so bleibt das Thier dabei leben, leidet nur an Verdauungsstörungen, und wenn man es nach etwa 8 Tagen schlachtet, so findet man zahlreiche, in Heilung begriffene Darmulcera. War die Dosis grösser, so kann der Tod durch Erschöpfung oder Hirnembolie schon am 1. oder 2. Tage erfolgen. Dass eine heftige Alteration des Allgemeinbefindens schon durch die hochgradige Erkrankung des Gastrointestinaltractus bedingt wird, ist wohl selbstverständlich: rapid schreitet oft der Verfall der Körperkräfte fort; die Thiere verweigern die Nahrungsaufnahme, sind häufig nicht mehr dazu fähig, Harn und Koth zu lassen, reagiren nicht oder nur schwach auf mechanische Reize und verharren bis zum Tode, der zuweilen unter Convulsionen,

häufiger aber unter Collaps eintritt, in somnolentem Zustande. Letztere Symptome, Somnolenz und Convulsionen, erklären sich gleichfalls zwanglos durch die Annahme von Thrombosirungen, wie sie das Ricin in den Hirngefässen vielleicht zu Stande bringt.

Wenn auch bei makroskopischer Beobachtung allerdings keine Veränderungen in den anderen Organen haben nachgewiesen werden können, so bin ich doch davon überzeugt, dass bei mikroskopischer Untersuchung in ihnen Thromben sich werden finden lassen.

Für den ersten Augenblick muss es auffallend erscheinen, dass auch bei der Einführung des Giftes unter die Haut, ja ins Blut, falls die Injection vorsichtig geschah, die Hauptveränderungen nicht die Applicationsstelle, sondern ganz wie bei stomachaler Einführung den Darmcanal betreffen. Es ist aber wohl möglich, dass besondere locale Verhältnisse das Ricin in dieser seiner deletären Wirkung auf Magen und Darmcanal begünstigen. Das genauere Studium einer Reihe von Giften, wie der Quillajasäure[1]), des Sapotoxins[2]), Senegins[3]) und Cyclamins[4]) hat nämlich dazu geführt, anzunehmen, dass derartige Gefässalterationen, eventuell mit völliger Verlegung des Lumens, am leichtesten von allen Organen im Darm zu Stande kommen. Weitere noch unveröffentlichte Versuche von Prof. Kobert über Spinnengift bestätigen dieses. Zur Erklärung dieser Thatsache ist zu berücksichtigen, dass die Circulation in den Darmzotten und der Darmschleimhaut überhaupt eine relativ langsame ist, sowie zweitens, dass hier das ganze Gewebe wahrscheinlich bis zur Submucosa mit Fermentstoffen durchtränkt ist, welche Veränderungen im Blute zu begünstigen im Stande sein dürften. Es kann uns daher nicht wundern, dass die verklebende Wirkung des Ricins selbst bei subcutaner und intravenöser Application gerade in den Gefässen der Darmschleimhaut am stärksten zum Ausdruck kommt. Die Darmschleimhaut aber verträgt eine derartige Stockung der Circulation in den Gefässen am allerwenigsten, da kurz nach dem Eintritt derselben die der Blutdurchspülung beraubten Stellen dem Verdauungsprocess anheimfallen, dadurch corrodirt werden und nun jenen secundären Veränderungen unterliegen, welche man gewöhnlich mit dem nichtssagenden Worte Darmentzündung zu bezeichnen pflegt.

Um dem Leser diese Wirkung im Detail vorzuführen, sei es mir gestattet, zuerst die Casuistik der Menschenvergiftungen durch Ricinus und dann die Protocolle meiner Thierexperimente zu besprechen.

---

1) R. Kobert, Ueber Quillajasäure. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 23, 1887.

2) D. Pachorukow, Ueber Sapotoxin. Diese Arbeiten Bd. 1, 1888, p. 1.

3) J. Atlass, Ueber Senegin. Ibidem p. 57.

4) K. Tufanow, Ueber Cyclamin. Ibidem p. 100.

AA. Wirkung des Ricins auf Menschen, d. h. Casuistik der Ricinusvergiftungen.

Die Zahl der in der mir zugänglichen Literatur wiedergegebenen Fälle von Ricinusvergiftung ist keine grosse; meine Zusammenstellung betrifft aber doch mehr als 100 Menschen und ist vollständiger als irgend eine bis jetzt vorhandene[1]). Die Erscheinungen in vita sowohl, als auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen, so weit sie beobachtet worden sind, sind derart mit einander übereinstimmend, dass wir es versuchen können, uns auf Grund der nachfolgenden, wenn auch noch so kurzen Angaben ein Bild der Ricinusvergiftung zu construiren und dieses mit dem der Ricinvergiftung zu vergleichen. Der Vollständigkeit wegen reihe ich auch einige Fälle von Ricinusvergiftung ein, welche vielleicht mit Ricin nichts zu thun haben.

1711. Zwei Personen.

Josephus Lanzoni[2]) berichtet über zwei von ihm beobachtete Fälle von Ricinusvergiftung.

Der eine Fall betraf ein Mädchen von 24 Jahren, welche als Abführmittel 0,2 g noch grüne Ricinussamen eingenommen hatte. 2 Stunden darauf trat fürchterliches Erbrechen mit Schlucksen, Angst, Cardialgie und Ohnmacht ein, so dass der Tod befürchtet wurde. Unter Anwendung von Theriak und Milch innerlich, eines „herzstärkenden" Pflasters äusserlich und eines „erweichenden" Klystiers trat jedoch Genesung ein.

Kurze Zeit darauf erhielt ein Soldat von einem Quacksalber Ricinussamen als Abführmittel, wie es scheint in ähnlicher Dosis, und bekam danach eine 20 Tage anhaltende Dysenterie, die ihn an das Bett fesselte. Aber auch noch später litt er am Magen und hatte oft Erbrechen und Durchfall.

Etwa[3]) 1770. Eine Person.

Bergius[4]) erzählt, ein starker Mann hätte einen Samenkern von Ricinus zerkaut, darauf verschluckt und hiernach eine beissende Empfindung in dem „Hintermunde" gespürt. Die Nacht sei er ruhig gewesen, aber am folgenden Tage hätte er ausserordentlich erbrochen und den ganzen Tag über wechselweise zu Stuhl gehen und brechen müssen, ohne jedoch „viele Materialien ausgeworfen" zu haben.

---

[1]) In dem 1885 erschienenen Lehrbuch der Toxikologie von L. Lewin z. B. ist nur ein Fall von Ricinusvergiftung mit Sectionsbericht referirt. Es schien mir daher schon aus diesem Grunde verdienstlich, möglichst alle Fälle anzuführen. Auch John T. Reese führt in seinem Manual of Toxicology (Philadelphia 1874) nur einen Fall an.

[2]) J. Lanzoni, Tractatus de venenis. Lausannae 1738, p. 247.

[3]) Ich habe durch den Zusatz „etwa" ausdrücken wollen, dass die betreffenden Fälle in dem angeführten Jahre sich bereits in der Literatur vorfinden, dass mir aber nicht bekannt ist, ob sie älter sind.

[4]) Orfila Toxikologie, verdeutscht von S. Fr. Hermbstädt, Theil 3, Berlin 1818.

1821. Eine Person.

Ein in der älteren Literatur vielfach besprochener Fall von Ricinusvergiftung ist der Hale'sche, der dadurch zu einer besonderen Berühmtheit gelangt ist, dass die Vergiftung durch intravenöse Injection von Ricinusöl hervorgerufen worden war.

Der Arzt E. Hale[1]) hat die Injection 1821 an sich machen lassen, um die Wirkung der Abführmittel bei directer Einführung ins Blut zu studiren. „Bei ihm bewirkte eine halbe Unze in eine Vene gespritzt, nach Herausnahme von 8 Unzen Blut, nach 35 Minuten den Geschmack von Oel auf der Zunge, Uebelkeit, Aufstossen, Eingenommenheit des Kopfes, Steifigkeit der Gesichtsmuskeln, Sprachlosigkeit, Angst, Anwandlung von Ohnmacht, häufigen Drang zum Stuhle ohne Ausleerungen, Fieber und 3wöchentliches Kranksein[2]).

Es ist wohl selbstverständlich, dass die eben geschilderten Krankheitssymptome nicht unbedingt dem Ricin zugeschrieben werden dürfen, sondern möglicher Weise nur Oelwirkung sind, d. h. durch Embolie erklärt werden müssen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass das Ricinusöl des Handels früher häufig nicht unbeträchtliche Mengen von Eiweisssubstanzen der Samen beigemischt enthielt.

Etwa 1840. Eine Person.

Hasselt[3]) erzählt einen Fall, wo in den vierziger Jahren ein 2jähriges Kind in Köln nach dem Gebrauch eines ranzigen, vielleicht mit Samenpartikelchen verunreinigten Ricinusöls unter den Erscheinungen einer Enteritis starb.

1848. Eine Person.

Calloud[4]) erzählt von einem jungen kräftigen Manne, der 2,0 g des Rückstandes der Samen nach Auspressung des Oels nahm, und bei dem sich danach ein 24 Stunden anhaltendes, so heftiges Erbrechen einstellte, dass sein Leben in Gefahr stand.

Etwa 1856. Eine Person.

Mialhe[5]) sah durch eine Emulsion von etwa 100,0 g der Samen, innerlich genommen, bei einer Person nur Erbrechen und Purgiren entstehen.

Es ist nicht unmöglich, dass fast die gesammte Ricinusmenge durch das Erbrechen sofort wieder entleert wurde.

---

[1]) E. Hale, Ueber die Einspritzung von Arzneimitteln in die Blutadern. S. Julius und Gerson's Journ. der ausländ. Literatur. 1823, Bd. **6**, p. 472. — Revue médicale 1823, Mai, p. 28. — Froriep's Notizen, 1823, Nr. 94, p. 85. Bd. **5**, 1823.

[2]) C. Kissel, Handbuch der physiol. Arzneiwirkungslehre, 1856, p. 485.

[3]) Hasselt, Allgem. Giftlehre und die Gifte des Pflanzenreichs. Bearb. von Henkel. 1862, Bd. **1**, p. 372.

[4]) Journ. de pharmacie et de chimie 1848. Sept., p. 189.

[5]) Oesterlen, Handbuch der Heilmittellehre. 1856, 6. Aufl.

1856. Eine Person.

Baude[1]) beobachtete die Vergiftung einer 54 Jahre alten Dame, welche trotz heftiger Krankheitserscheinungen einen günstigen Verlauf nahm. Die Symptome, die sich bereits einige Stunden nach dem Genuss von 5—6 Ricinussamen eingestellt hatten, bestanden in hochgradigem Icterus, Schwellung der Lunge, kleinem Puls, Verzerrung der Gesichtszüge, häufigen Stühlen, heftigen Schmerzen in der Reg. epigastrica, welch letztere sich auf Druck steigerten. Nachdem Patientin auf Verordnung des Arztes ein Decoct von Leinölsamen und Soda in grösseren Dosen eingenommen hatte, verloren sich die Schmerzen, und bereits 72 Stunden nach der Vergiftung war die Dame, abgesehen von Appetitmangel, der noch mehrere Tage lang dauerte, vollkommen wieder hergestellt.

1861. Eine Person.

R. Christison[2]) erzählt von einem tödtlich verlaufenden Falle von Ricinusvergiftung eines Mannes nach dem Genuss von 2 oder 3 Samen. Die Section ergab: Entzündung des Magens, Erweichung der Magenschleimhaut, Erosionen und Ulcera derselben, sowie auch der des Dünndarmes.

1862. Eine Person.

Einem Berichte des Wiedener Krankenhauses (Wien 1862) zufolge riefen bei einem Manne 7 Ricinussamen als Hausmittel genossen Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerz, Mydriasis, sowie krampfhafte Zusammenziehung der Muskeln des Rückens und der Extremitäten hervor. Nachdem diese Erscheinungen fast 3 Tage angehalten hatten, trat Genesung ein.

Etwa 1862. Drei Personen.

Von Taylor[3]) wurde Folgendes beobachtet. 3 Schwestern eines Schülers von Taylor assen Ricinussamen, die älteste von 18 Jahren etwa 20 Stück, die zweite 4—5 und die dritte 2 Samen. Alle 3 erkrankten, und zwar die älteste zuerst nach 4—5 Stunden unter Erbrechen, starken Durchfällen und Schmerzen im Leibe. Am anderen Morgen glich die Patientin einer Cholerakranken. Der Puls war klein, drahtförmig. Dabei bestand Durst, Leibweh, Benommenheit. Alles wurde erbrochen. Die Stühle erfolgten oft und waren blutig. Unter Collaps erfolgte am 5. Tage nach vorhergehenden Convulsionen der Tod. Bei den beiden andern Mädchen waren die Erscheinungen geringfügiger und gingen bald zurück.

Bei der Section der ältesten Schwester erwies sich ein grosser Theil der Schleimhaut des Magens an der grossen Curvatur als „ab-

---

[1]) Journ. de chim. médicale 1856, p. 707.
[2]) Med. Times and Gaz. 1861, May 25, p. 555.
[3]) Alfr. Swaine Taylor, On Poisons. III. Edition. London 1875, p. 508.

gängig"; die von ihr entblösste Stelle zeigte eine granulirende Fläche. Die Schleimhaut des Dünndarms war durchweg stärker injicirt, stellenweise sogar erodirt.

Etwa 1862. Zwei Personen.

Devergie giebt einem Berichte Husemann's[1]) zufolge an, dass 2 Patienten durch 30,0 g Ricinusöl in 3 Stunden zu Grunde gingen. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass dieses Oel Verunreinigungen, vielleicht aus Sameneiweiss bestehend, enthalten hat.

Etwa 1869. Zwei Personen.

Bonnafous beobachtete, so berichtet Pécholier[2]), 2 Mädchen, bei denen sich nach dem Genuss von 5—6 Ricinussamen heftige Koliken einstellten, und deren Leben ernstlich gefährdet erschien; doch trat völlige Genesung ein.

Etwa 1869. Eine Person.

Tournefort[3]) sah, dem Berichte desselben Autors zufolge, bei einer Person nach dem Genuss von 2 Samen, in Milch genommen, heftige Wirkungen eintreten, die mir jedoch im Einzelnen nicht bekannt sind.

Etwa 1869. Eine Person.

Houzé de l'Aulnoit[4]) hat einen tödtlich verlaufenden Fall von Intoxication durch die Samen beschrieben. Eine Hebamme, welche zugleich Kräuterhändlerin war, gab einer Frau als Purgans 50,0 bis 60,0 g Sem. Ricini, wovon aber nur 5,0—6,0 g in einem Mörser zerstampft, genommen waren. Die Symptome waren unausgesetztes Erbrechen und blutige Stühle bis zum 5. Tage, an dem der Tod erfolgte. Post mortem fanden sich Eingesunkensein der Augen wie bei Cholera, Blässe der sichtbaren Schleimhäute, weinhefeartiges Aussehen, Erweichung und Ecchymosirung des Dünndarms in einer Ausdehnung von 70 cm, bluthaltige Flüssigkeit im ganzen Darm bei ziemlich intacter, nur einige Gefässramificationen zeigender Magenschleimhaut, Hyperämie des Gehirns, der Leber, der Milz und der Lunge, starke Füllung der Gallenblase mit dunkler Galle, sowie Blutcoagula in beiden Herzhälften.

1869. Vier Personen.

Pécholier hat mehrere Fälle von Vergiftung durch Samen beobachtet und in der schon citirten Monographie (p. 30) beschrieben.

---

[1]) Handbuch der Toxikologie. Berlin 1862, p. 445.

[2]) und [3]) Pécholier, Etude sur l'empoisonnement par les semences du ricin. 1869.

[4]) Empoisonnement par la graine de ricin. Journ. de chim. méd. Mars 1869. Citirt nach Virchow-Hirsch, Jahresb. etc. 1869. Einem Berichte von Cornevin zufolge heisst der Beobachter nicht Houzé de l'Aulnoit, sondern es handelt sich um zwei Personen Namens Houzé und l'Aulnoy.

Eine 36jährige Frau ass 3 Samen von einer in einem benachbarten Hofe vorhandenen Ricinuspflanze. 2 Stunden nach dem Genusse trat Uebelkeit, nach 4 Stunden Erbrechen auf, anfangs schlecht verdauter Nahrungsmittel, später schleimiger und blutiger Massen. Das Erbrechen wiederholte sich 7—8 Mal. Es stellte sich Angst, später heftige Schmerzen in der Herzgrube und Nabelgegend, Kopfweh, Durst, heisse Haut, kleiner frequenter Puls bei Verstopfung und Anurie ein, welche Symptome trotz einhüllender Mittel, Opium etc., bis 13 Stunden nach dem Einnehmen anhielten, dann allmählig abnahmen und allgemeines Unwohlsein, Anorexie und Kopfweh, bis 40 Stunden anhaltend, hinterliessen.

Dieselbe Menge Samen von dem nämlichen Ricinus-Exemplare bewirkten bei einer 20jährigen Frau minder intensive, nach wenigen Stunden schwindende Erscheinungen, bei einer dritten Person sogar angeblich nur Purgiren.

In einem weiteren Falle traten bei einer kräftigen Frau nach 4 Samen $^1/_4$ Stunde nach dem Abendessen wiederholtes heftiges Erbrechen und am folgenden Morgen Koliken und Diarrhöen auf, 8 Tage später nach dem Genuss von 8 Samen schon in $^1/_4$ Stunde Vomitus, später reiswasserähnliche Stühle, Crampi, kalter Schweiss, Anurie, Aphonie, die mehrere Tage (Anurie und Erbrechen 3 Tage, Diarrhöe und Koliken noch länger) anhielten und einen 8—14 Tage währenden Zustand von Adynamie bedingten.

In keinem Falle wurde Brennen im Halse beobachtet, vielmehr wurde der Geschmack überall als angenehm bezeichnet, worin Pécholier ein Moment zur Unterscheidung von anderen ähnlichen Intoxicationen durch Drastica sieht.

1870. Zwei Personen.

W. Little[1]) hatte Gelegenheit, folgende 2 Fälle von Ricinusvergiftung zu beobachten. Ein Knabe von 6 und ein Mädchen von 3 Jahren erkrankten durch den Genuss einer nicht bekannten Quantität Ricinussamen unter choleriformen Erscheinungen; Collaps, Somnolenz. Genesung in 3 Tagen unter evacuirender, excitirender Behandlung.

1870. Eine Person.

Popp[2]) überzeugte sich in Aegypten von der energischen Wirkung unreifer Ricinussamen, da diese in einer Dose von 6 Stück bei seinem Begleiter 2 Stunden nach dem Genuss Uebelkeit, Erbrechen, später Brechdurchfälle, kalten Schweiss und Collaps bedingten, welche Symptome erst am 3. Tage völlig nachliessen.

---

[1]) Two cases of poisoning by the seeds of Ricinus communis. Medical Times and Gazette 1870, vol. **1**, p. 581.

[2]) Popp, O., Ueber die drastischen Eigenschaften der ägypt. Ricinussamen. Arch. Pharm. Bd. **143**, 1870, p. 143. Citirt nach Cannstatt's Jahresb. 1870.

1870. Einige Personen.

Der schon früher erwähnten Arbeit von E. Werner [1]) entnehmen wir folgende Notizen.

„Dr. Dobieszewski war so gefällig, in seiner Hospitalabtheilung bei mehreren Patienten einen kalten Ricinussamenaufguss, bereitet aus 4—8 g (= 1—2 Drachmen) zerquetschter Samen und 60 g Wasser anzuwenden, und überzeugte sich, dass derselbe, löffelweise genommen, einige schmerzlose Entleerungen bewirkte. Der allgemeinen Anwendung dieses geschmacklosen und billigen Abführmittels dürfte nur der Umstand im Wege stehen, dass dasselbe bei manchen Personen brechenerregend wirkt.“ Dosen von 16 g (= 4 Drachmen) erzeugten dagegen in einem Falle 8, in einem anderen 9 Entleerungen. Ob Nachkrankheiten eintraten, ist nicht angegeben.

1871. Eine Person.

Die Vergiftung eines Unterofficiers zu Cività vecchia wurde von Rapp [2]) beobachtet und folgendermassen beschrieben: Patient hatte ½ Jahr alte, trockene, reife Samen, im Ganzen 17 Stück, genommen. Den Geschmack bezeichnete er als mandelartig; nach 3 bis 4 Stunden traten geringe diarrhöische Entleerungen auf, dann Pyrosis, Magenkrampf, Nausea und Erbrechen, woraus sich allmählig ein der Cholera im Stadium algidum ähnlicher, mit Krämpfen verbundener Zustand entwickelte, der mit Irritantien, Eis, Antispasmodica etc. bekämpft wurde; Erbrechen erst 21 Stunden nach der Einnahme des Giftes aufhörend, Anurie 15 Stunden anhaltend; Schwäche und Brechneigung nach Genuss von Speisen, mehrere Tage persistirend; am 3. Tage leichtes Fieber; völlige Genesung in 6—7 Tagen.

1871. Dreiundsiebzig Personen.

Chevallier [3]) beschreibt mehrere Fälle von Ricinusvergiftung, die er zum Theil selbst beobachtet hat, zum Theil nach den Referaten Anderer erzählt.

Ein 6jähriger Knabe hatte 1—2 Stück Ricinussamen, die er für Bohnen hielt, genossen. Sehr bald traten heftige Koliken auf, die die Zuziehung des Arztes nothwendig machten. Dieser verordnete, nachdem er über die Ursache der Schmerzen instruirt worden war, Brechmittel und beruhigende Arzneien, die die Anfälle bald aufhören machten. Das Kind blieb am Leben.

Ein Schlosser, der statt des vom Arzte in einem gegebenen Falle verordneten Ricinusöls Ricinussamen eingenommen hatte, erkrankte an starken Leibschmerzen und Convulsionen, Icterus. Später wurde ein Fuss gangränös und machte eine Amputation nöthig. Ausgang unbekannt [4]).

Madame N. in Montredon, die an Migräne etc. litt, nahm

---

[1]) Pharm. Ztg. für Russland Bd. 9, 1870, Nr. 2, p. 33.
[2]) Rapp, Sur un cas d'empoisonnement par les semences de ricin. Gaz. des Hôp. 93, p. 369, 1871. Citirt nach Cannstatt's Jahresb. 1871.
[3]) Chevallier, Années d'Hygiène publ. 1871, p. 400.
[4]) Le salut publ. de Lyon. Citirt nach Chevallier (l. c.).

auf den Rath ihrer Pächterin eine nicht bekannte Dosis von Ricinussamen ein und erkrankte an heftigen Durchfällen, die den Tod zur Folge hatten.

Die Herren Beadle und Sohn, Oelfabrikanten zu Boston, hatten beschädigte und verdorbene Ricinussamen, die ihnen nichts mehr nützen konnten, vor die Thür ihres Etablissements werfen lassen. Einige Kinder, die auf der Strasse spielten, bemerkten die Samen, welche sie für Pistazien hielten; sie bemächtigten sich ihrer und vertheilten sie unter ihre Freunde. 70 Kinder erkrankten unter den schwersten Vergiftungserscheinungen. Dank der energischen sofortigen Hülfe wurden sie alle nach längerer oder kürzerer Zeit wieder hergestellt.

1879. Eine Person.

Ein Mann [1]) ass einen Ricinussamenkern zur Hälfte. 5 Minuten später empfand er Brennen im Halse und dieses Gefühl verbreitete sich durch den ganzen Tractus bis zum After. Wenige Minuten später stellten sich Erbrechen und Durchfall ein und versetzten den Kranken in einen Zustand grosser Erschöpfung. Wasserdampf-Inhalationen, Morphium, Brandy, Senfteige beseitigten die bedenklichen Symptome. Während der 3 nächsten Tage fühlte sich der Kranke noch schwach, seine Verdauung lag arg darnieder, und er hätte oft Leibschmerzen.

Etwa 1880. Eine Person.

Als Hausmittel waren einem Kinde [2]) 6—10 g der zerquetschten Samen mit Milch angerührt gegeben. Das Kind starb nach 5 Tagen.

Section. Der Magen bot nichts Abnormes, aber die Schleimhaut des ganzen Dünndarms war stark geröthet, hier und da ecchymosirt und so erweicht, dass sie bei dem leisesten Zuge zerriss.

1887. Siebzehn Personen.

Benj. Edson [3]) hatte im October Gelegenheit, in einem Erziehungsinstitute bei 15 Kindern (alle unter 6 Jahre alt) und deren Wärterinnen eine heftige Vergiftung durch Ricinussamen zu beobachten. Die von jedem Kinde genossene Anzahl der Samen wurde auf 3—4 geschätzt; der Samen stammte von einer als Zierstrauch im Institutsgarten gehegten Ricinuspflanze. Bei allen stellte sich starkes Erbrechen und grosse Hinfälligkeit ein; das Würgen und die Uebelkeit hielten ungefähr 48 Stunden an; nach dieser Zeit hörten diese Vergiftungserscheinungen, gegen welche verschiedene therapeutische Massregeln vergeblich versucht worden waren, von selbst auf.

---

[1]) British medical Journal 1879, tome 2, p. 512. Citirt nach G. Dragendorff, Jahresb. etc. 1879.

[2]) Nach Annales d'hygiène publ. referirt von Schauenstein in Maschka's Handbuch der gerichtl. Medicin Theil 2, 1882, p. 598.

[3]) Notes of sixteen cases of poisoning by the castor-oil bean. Brooklyn med. Journal 1888, Febr. Referirt im Centralblatt für klinische Medicin 1889, Nr. 2, p. 37.

Edson bemerkt ausdrücklich, dass auffallender Weise bei keinem der Patienten die abführende Wirkung der Ricinussamen zu beobachten war.

1888. Fünf Personen.

Bellin[1]) beobachtete fünf Fälle von Vergiftung mit Semen Ricini.

Im ersten Falle wurden statt Bohnen 6—7 Ricinussamen aufgegessen. Nach $1\frac{1}{2}$—2 Stunden stellte sich Uebelkeit, Schwindel, Erbrechen, Brennen im Schlunde und Durchfall ein. Die Patientin, 26 Jahre alt, war sehr schwach, unruhig, zitterte, der Bauch war eingezogen, krankhaft.

Es wurde verordnet: Eisschlucken, kalte Umschläge auf die Herzgrube, schwarzer Kaffee, Einreiben der Extremitäten, die sehr kalt waren. Puls 120. Vollständige Genesung am 5. Tage.

In einem anderen Falle waren bei einer Patientin besonders Erbrechen, Durchfall und Brennen vorhanden. Bellin verordnete Magenausspülungen mit warmem Wasser, Eisschlucken, Emulsio amygdalarum mit Opium, warme Compressen. Genesung am 3. Tage.

In einem dritten Falle hatte eine Bäuerin, 49 Jahre alt, 12 bis 15 Ricinussamen aufgegessen und fühlte sogleich grosse Schwäche. Es traten darauf Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall und Brennen im Schlunde ein. Die Reflexe waren herabgesetzt, Puls kaum fühlbar, ungefähr 130. Am 3. Tage, unter Erscheinungen von zunehmender Schwäche und Herzlähmung erfolgte der Tod.

Die Section ergab Folgendes: Die Magenschleimhaut injicirt und durchsetzt von kleinen Hämorrhagien; die Schleimhaut der Dünndarmschlingen gequollen und aufgelockert und ebenfalls von Hämorrhagien durchsetzt.

Bei sorgfältigster chemischer Untersuchung des Eingeweideinhalts konnte man das Vorhandensein irgend eines Giftes nicht nachweisen. Die mikroskopische Untersuchung des Darminhalts ergab gequollene Zellen des Darmepithels und blasse, zusammengeschrumpfte Blutkörperchen.

Bellin behauptet, dass die Ricinussamen giftig auf den Darmtractus wirken, und verwirft die Meinung, nach welcher die Giftigkeit derselben der gegenseitigen Einwirkung der in diesen sich befindenden zwei Stoffe, Amygdalin und Emulsin, welche im Organismus Blausäure bilden, zugeschrieben werden soll.

Vorstehende Zusammenstellung zeigt, dass von etwa 120 erkrankten Personen 8 starben; sie zeigt ferner, dass die Häufigkeit der Ricinusvergiftungen in den letzten Jahren nicht ab-, sondern zugenommen hat, was für unsere modernen hygienischen Verhältnisse recht beschämend ist. Endlich zeigt sich noch ein ausserordentliches Schwanken der Intensität der Vergiftungserscheinungen, so dass es nur schwer möglich ist, die

---

[1]) E. Th. Bellin, Ueber die toxikologischen Eigenschaften der Ricinussamen in Verbindung mit einigen Vergiftungsfällen. Russkaja Medizina 1888, Nr. 32—37. Russisch.



toxische und die tödtliche Dose zu berechnen. Ich möchte übrigens betonen, dass nicht nur die Samen, der Presskuchen und das unreine Oel zu Vergiftungen Anlass geben kann, sondern dass auch andere Theile der Pflanze, wie z. B. die Blätter, Gift enthalten. Eine Vergiftung durch Ricinusblätter findet sich beschrieben bei Murray (Arzneyvorrath, Bd. 4, p. 219).

Wenn wir auf Grund der vorstehenden Angaben die Symptome der Ricinusvergiftung am Menschen kurz recapituliren, so sind die hervorstechendsten Erscheinungen bald nach dem Genusse des Giftes die einer intensiven Erkrankung des Gastrointestinaltractus. Uebelkeit, die sich gewöhnlich zu heftigem, wiederholtem Erbrechen steigert, ist das erste Symptom, wozu sich bald Erscheinungen von Seiten des Darms gesellen: Koliken, häufige Stühle, die zuweilen einen blutigen Charakter annehmen. Es ist jedoch zu erwähnen, dass in manchen Fällen die Diarrhöe fehlt; ja es wurde sogar, wie z. B. in dem einen Pécholier'schen Falle, Obstruction beobachtet.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung treten zu den localen subjectiven Symptomen, wie Schmerzen im Unterleibe, in der Herzgrube, Tenesmus etc., und den erwähnten objectiven solche des gestörten Allgemeinbefindens hinzu, wie Kopfweh, Durst, heisse Haut, kleiner frequenter Puls, kalter Schweiss, Icterus, Crampi, Anurie, Aphonie, bis schliesslich unter Convulsionen oder den Erscheinungen der hochgradigsten Erschöpfung der Tod eintritt. Häufig bleiben noch Nachkrankheiten, wie Magenschwäche, selbst wochenlang zurück. Einmal trat Gangrän einer Extremität ein.

Fragen wir jetzt, inwieweit die Symptome der Ricinusvergiftung beim Menschen mit den beim Thiere durch Ricin hervorgerufenen übereinstimmen, resp. wodurch sie sich von letzteren unterscheiden, so kann ich mich nur dahin aussprechen, dass beide eine unverkennbare Aehnlichkeit zeigen, welche es mir fast zur Gewissheit macht, dass das Ricin der einzige, die Ricinusvergiftung bedingende Factor ist.

BB. Protokolle der Versuche an Thieren.

Bevor ich auf meine Versuche übergehe, will ich es nicht unerwähnt lassen, dass bereits in den vierziger Jahren Orfila[1]) mehrere Thierexperimente mit Ricinussamen angestellt hat; er vergiftete 4 Hunde mit zerriebenem Ricinussamen in Dosen von 1—10 g.

Bei allen Thieren stellten sich flüssige Stühle, Würgen, Erbrechen, grosse Schwäche ein. Der Tod erfolgte bei grossen Dosen nach 14—72 Stunden. Bei der Autopsie erwies sich der ganze Gastrointestinaltractus als hochgradig entzündet. Orfila schliesst daraus, dass das in den Ricinussamen enthaltene Gift zuerst eine örtliche

[1]) M. Orfila, Lehrbuch der Toxikologie. Nach der 5. Aufl. bearbeitet von G. Krupp, 1853, Theil 2, p. 102 und 103.

Reizung des Magens und Darms veranlasse und nach seiner Absorption auf das Nervensystem wirke.

Von Massenvergiftungen von Thieren, welche zufällig zu Stande gekommen sind, möchte ich wenigstens eine berichten, welche ich Cornevin[1]) entnehme. Danach meldete Audibert aus Tournelle bei Beaucaire kürzlich der Centralgesellschaft für Agricultur den Tod von 80 Hammeln, welche Ricinuspresskuchen gefressen hatten.

Es ist mir unbekannt, ob solche Vergiftungen von Thieren häufiger vorgekommen sind; ich möchte aber betonen, dass bei der Sorglosigkeit, mit welcher man die Ricinuspresskuchen in Italien und Russland behandelt, dies keineswegs auffallend sein würde.

Ich gehe jetzt zu meinen eigenen Versuchen über.

I. Versuche mit Präparaten aus über 30 Jahre alten Sem. Ricini comm. L.

a) Versuche mit lufttrockenen Samen.

Versuch 28.

Aus 20,0 g enthülster, über 30 Jahre alter Sem. Ricini wird durch inniges Verreiben mit möglichst wenig Aq. destill. eine Emulsion hergestellt. Dieselbe wird erst durch Leinwand gepresst und dann der Filtration durch ein Papierfilter überlassen. Das Filtrat, eine absolut fettfreie, klare, weingelbe Flüssigkeit, reagirt schwach sauer. Es enthält das Ricin und ausserdem eigentlich nur noch merkbare Mengen von phosphorsauren Salzen, die natürlich auf die Wirkung ohne Einfluss waren. Mit diesem Filtrate stellte ich mehrere Thierversuche an.

Einer Katze von 2400 g Gewicht werden am 20. August 1887 4 h. 20 m. 5 cc dieses Filtrats, das einer Bestimmung zufolge einer Menge von 50 mg Ricin entspricht, subcutan applicirt. Da bis 7 h. keine Aenderung im Befinden zu constatiren ist, werden nochmals 5 cc eingespritzt. Am folgenden Tage erscheint das Thier schwer krank; es verweigert die Nahrungsaufnahme und liegt meist still. Am Nachmittag erfolgt eine normale Defäcation. Gegen Abend liegt das Thier bereits in somnolentem Zustande da und reagirt nur schwach auf mechanische Reize. In der Nacht erfolgt der Tod.

Das Thier erhielt pro Kilogramm 41,7 mg Ricin.

Section. Die Injectionsstelle unter der Rückenhaut zeigt keine auffälligen Veränderungen.

Die Mesenterialdrüsen erscheinen blutig infiltrirt, vergrössert. Der Dickdarm ist normal. Von der Valvula Bauhini jedoch bis zum Duodenum herrscht grossartigste Blutüberfüllung. Die Mucosa ist beträchtlich verdickt, zum Theil mit blutigem Schleim dick überzogen; aber auch an den von abstreichbarem Blute freien Stellen sind die Schleimhautgefässe so stark injicirt, dass man auf den ersten

[1]) Ch. Cornevin, Des plantes vénéneuses et des empoisonnements qu'elles determinent. Paris 1887, p. 179.

Blick eine continuirliche hämorrhagische Fläche vor sich zu haben glaubt. Bei der mikroskopischen Untersuchung des den entzündenden Partien aufsitzenden Schleimes zeigt es sich, dass derselbe aus abgestossenen Darmepithelien, zahllosen Eiterkörperchen und rothen Blutkörperchen besteht. Diese pathologische Veränderung reicht nach oben hin bis an das Duodenum; erst ungefähr 10 cm vor dem Ausgange des Magens wird die Schleimhaut wieder normal. Letzteres gilt auch von der des Magens. — Alle anderen Organe makroskopisch nicht verändert.

Aus vorstehendem Sectionsprotokolle ergibt es sich, dass wir es mit einer hochgradigen sogen. hämorrhagischen Entzündung des Dünndarms zu thun haben, welche das typische pathologisch-anatomische Bild einer Ricinusvergiftung zeigt. Vor Allem aber ist die Thatsache für uns von hohem Interesse, dass auch bei subcutaner Injection diese intensiven Darmerscheinungen durch das Ricinusgift hervorgerufen werden. Die Wirkung des Ricins findet also nicht nur bei Einführung desselben in den Darmcanal statt. Sie ist ferner keine nur locale. Dafür spricht, dass die Injectionsstelle unter der Haut unverändert gefunden wurde.

Versuch 29.

Einer Katze von 1350 g Gewicht werden am 25. August 11 h. 12 cc einer ebenso wie im vorigen Versuche hergestellten Flüssigkeit in zwei Portionen, die etwa zusammen 80 mg Gift entsprechen, subcutan injicirt. — Bereits am Nachmittage desselben Tages ist die Apathie und Schwäche auffallend. Mangel an Appetit. — Am Nachmittage des folgenden Tages, also ca. 30 Stunden nach der Vergiftung, stirbt das Thier unter Convulsionen. Auch hier tritt keine Diarrhöe auf.

Das Thier erhielt pro Kilogramm 59,2 mg Gift.

Section. Die Applicationsstelle nicht verändert.

Mesenterialdrüsen wenig injicirt, nicht vergrössert. — Im Dickdarm, der mit harten Fäcalmassen gefüllt ist, finden sich einige Ecchymosen. Das untere Drittheil des Dünndarms ohne Veränderungen; die Schleimhaut desselben erscheint eher blasser als normal. Im mittleren Drittheil zeigt die Schleimhaut in Längsstreifen angeordnete hyperämische Stellen. Im obersten Drittheil ist die Schleimhaut intensiv geröthet und von blutig tingirtem Schleime reichlich bedeckt. Die Pyloruspartie des Magens ist normal, dagegen erscheint der Fundus in grosser Ausdehnung blutig gefärbt, und zwar ist es die Schleimhaut, welche hyperämisch und hämorrhagisch ist; an einer Stelle findet sich ein eben wahrnehmbarer Defect in derselben, der mit graugrünlichen Fetzen bedeckt ist. Der Grund des Geschwürs ist intensiv geröthet. An der grossen Curvatur finden sich noch andere hämorrhagische Stellen und auf einer derselben ebenfalls ein kleiner Epitheldefect.

Aus diesen beiden Versuchen ersehen wir, dass bei einfachem Filtriren der Ricinusemulsion die giftige Substanz in das Filtrat übergeht.

In einer Reihe von Fällen habe ich nun in diesem, wie erwähnt,

schwach sauren Filtrate durch Zusatz von kohlensaurem Natron eine Fällung hervorgerufen, da saure Lösungen sich überhaupt zu physiologischen Versuchen schlecht eignen, und da ferner der Einwand möglich war, die Vergiftungserscheinungen könnten, wenigstens bei Application des Giftes in eine Vene, auf der durch das alkalische Blut bewirkten Ausfällung der Phosphate in der Lösung beruhen, also grob mechanisch zu Stande kommen. — Nach der Fällung mit Na_2CO_3 filtrirte ich die Masse aufs Neue und erhielt eine ebenfalls klare, weingelbe, alkalische Flüssigkeit, welche ich, sowie auch den so gewonnenen Filterrückstand zu den gleich zu besprechenden Thierexperimenten benutzte:

Versuche mit dem Filtrate.

Dieses müsste ja eigentlich die Gesammtmenge des Ricins enthalten. Es zeigte sich jedoch, dass durch den voluminösen Phosphat-Niederschlag trotz Auswaschens ein Theil des Ferments mechanisch mit niedergerissen war.

Versuch 30.

Eine Katze von 2200 g Gewicht erhält am 22. August 10 h. eine subcutane Injection von 9 cc des Filtrats und um 12 h. desselben Tages eine zweite von abermals 9 cc. Das Thier erhielt im Ganzen 62 mg Ricin pro Kilogramm. — 5 h. Nachmittags: Anscheinend normales Befinden. — Nachts: Tod.

Section. Applicationsstelle normal.

Im Proc. vermiformis und in den benachbarten Theilen des Dickdarms finden sich vielfach nekrotische Schorfe, in letzterem in der Längsrichtung angeordnet und in einer Ausdehnung von etwa 8 cm. Diese Schorfe sitzen der Schleimhaut fest auf. Im Uebrigen zeigt der Dickdarm in der Höhe der Falten Hyperämie. Der Magen zeigt normalen Befund, der obere Dünndarm in der Ausdehnung von etwa 10 cm gleichfalls. Weiter nach unten erscheinen zahlreiche hyperämische Stellen. Die Peyer'schen Plaques sind geschwellt und blutig injicirt. — Das unterste Ende des Dünndarms unverändert. — In der Blasenschleimhaut mehrere linsengrosse Hämorrhagieen. Die Blase enthält eine grosse Menge eines eiweissfreien Urins. — Die Gallenblase prall gefüllt.

Versuch 31.

Kater von 2700 g Gewicht.

26. August 12 h. Subcutane Injection von 15 cc des nach der Ausfällung der Phosphate erhaltenen Filtrats = 10,1 mg Ricin pro Kilo.

Am 26. und 27. grosse Mattigkeit, Appetitmangel; kein Durchfall. Nachts erfolgt der Tod.

Section. Applicationsstelle normal.

Der Dickdarm zeigt in seinen rectalen Partieen Hyperämie und

einige Ecchymosirungen. Der obere Theil des Dünndarms erscheint nur leicht hyperämisch, während nach unten stark geröthete Partieen folgen, die in der Nähe des Dickdarms einen mehr hämorrhagischen Charakter annehmen. Die Magenschleimhaut ist stark gewulstet, zeigt in der Gegend der kleinen Curvatur und besonders der des Pylorus hämorrhagische Stellen, am Pylorus eine grössere rundliche, ca. 1 cm im Durchmesser haltende Hämorrhagie. Der Darm ist fast durchweg mit blutig tingirtem Schleime erfüllt. — Gallenblase prall gefüllt.

In beiden Herzhälften starke Gerinnungen.

Die Ricinus-Emulsionen der letzten 2 Versuche waren mit kohlensaurem Natron ausgefällt, und zwar im Ueberschuss, so dass als sicher angenommen werden kann, dass sie nichts mehr enthielten, was durch das alkalisch reagirende Blut eventuell hätte ausgefällt werden können. Da die Thiere nichtsdestoweniger unter den typischen Erscheinungen starben, so ist es klar, dass die Vergiftungserscheinungen nicht etwa auf die im Blute ausfallenden Salze bezogen werden dürfen, sondern nur auf das Ricin.

Nachdem ich die Wirkung vom subcutanen Gewebe aus festgestellt hatte, ging ich zu intravenösen Injectionen derselben Lösung (Filtrat) über, da zu vermuthen war, dass die Erscheinungen hier, namentlich falls es sich um ein Nervengift handelt, viel schneller und prägnanter eintreten würden.

Versuch 32.

Hündin von 10200 g Gewicht.

Menge der Injectionsflüssigkeit 10 cc.

Ricin pro Kilo 17 mg.

Gehalt der Injectionsflüssigkeit an Aschenbestandtheilen 4,1 mg pro Kilo Thier.

Lebensdauer ca. 10 Stunden.

Erscheinung in vita keine auffallenden.

Während der ganzen Dauer der Injection, welche 30 Minuten dauerte, war das Thier so unruhig, dass Puls und Athemfrequenz nur mit Mühe bestimmt werden konnten. Diese Bestimmungen ergaben übrigens normale Werthe. Gleich nach der Injection zeigte das Thier keine irgendwie bemerkenswerthen Symptome von Kranksein, ebensowenig einige Stunden später. Der Tod erfolgte vielmehr erst in der Nacht.

Section. Der Dickdarm ist von der Bauhin'schen Klappe ab fast bis zum Anus in beträchtlichem Masse blutig infiltrirt und seine Wandungen dadurch verdickt. Auf der Höhe der Längsfalten finden sich zahllose Hämorrhagieen, die an vielen Stellen confluiren. Ueberall ist die Schleimhaut mit dickem, glasigem Schleime bedeckt. Auch unter der Serosa sind an einzelnen Stellen Blutaustritte. Die Schleimhaut des Dünndarms ist schon dicht hinter dem Pylorus dunkelroth verfärbt und beträchtlich verdickt infolge stärkster Füllung der Capillaren. Normale Stellen sind überhaupt im oberen Dritttheil des Dünndarms nicht aufzufinden. Die diesem Theil entsprechende Serosa ist hyperämisch, sonst nicht verändert. Nach der Mitte des Dünn-

darms zu nehmen die Erscheinungen ab, so dass nur einzelne Stellen als pathologisch verändert bezeichnet werden können. — Im unteren Drittheil sind namentlich die Plaques Sitz einer heftigen Blutüberfüllung. Auch die Schleimhaut des Proc. vermiformis erscheint mässig infiltrirt. Die Magenschleimhaut ist in sehr beträchtlichem Grade geschwellt, hyperämisch, blutroth. Nach dem Pylorus hin nimmt die Injection ab, so dass diese Partie für fast normal gelten kann. Von Aussen sieht man unter der Serosa zahlreiche streifenförmige Blutextravasate.

Milz nicht vergrössert. — Die Blasenschleimhaut ist intensiv carmoisinroth, namentlich im Fundus und nach dem Ausgange zu, ferner sehr stark verdickt und von zahlreichen Hämorrhagieen durchsetzt. — Der Harn ist nicht blutig. — Beide Nieren sind so stark bluthaltig, dass in der Farbe zwischen Rinden- und Marksubstanz kein Unterschied wahrzunehmen ist, vielmehr erscheinen beide blutroth, jedoch ist von Blutaustritten, wenigstens makroskopisch, nichts zu sehen. — Uterus und Vagina normal.

Das Herz zeigt auf der Aussenwand des linken Ventrikels und dessen Vorhof zahlreiche warzige frische Auflagerungen, von zum Theil blutiger Farbe. — Am Endocardium normale Verhältnisse. — Lungen normal.

Die Hirnsubstanz stark hyperämisch, auf der Schnittfläche zahlreiche Blutpunkte.

Vorstehender Versuch zeigt, dass selbst bei der Injection einer Ricinmenge, welche die stärkste anatomische Veränderung bewirkt, die Symptome nicht sofort nach der Injection ins Blut auftreten, während dies bei allen Nervengiften doch der Fall ist. Es ähnelt in dieser Beziehung unser Gift der Quillajasäure[1]), dem Sapotoxin[2]) und Senegin[3]), welche ebenfalls ihre deletäre Wirkung, selbst bei Injection ins Blut, erst nach Stunden, ja Tagen entfalten. — Wir werden daher auch hier eine ähnliche Erklärung wie dort geben müssen, nämlich dass erst langsam gewisse anatomische Veränderungen durch das Gift eintreten, und dass diese dann secundär alle Krankheitserscheinungen und den Tod bedingen.

Dass wirklich bei der Injection ins Blut zunächst die wichtigsten nervösen Functionen unverändert bleiben, zeigt der folgende Versuch, welcher ebenfalls mit dem von Phosphaten befreiten Filtrate der Emulsion angestellt wurde.

Versuch 33.

Kaninchen von 2700 g Gewicht.
Application intravenös.
Menge der Injectionsflüssigkeit 12,8 cc.
Ricin pro Kilo 85 mg.

---

[1]) Kobert, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakol. Bd. **23**, p. 233.

[2]) Diese Arbeiten Bd. **1**, 1888, p. 1.

[3]) Ibidem p. 57.



Lebensdauer $1^1/_2$ Stunde.
Jede Injection betrug 25,2 mg Ricin.

Injectionen	Zeit	Pulsfrequenz	Athem-frequenz
Nr. 1	10 h. 20 m.	200	72
„ 2	10 h. 25 m.	220	64
„ 3	10 h. 30 m.	220	72
„ 4	10 h. 35 m.	240	52
„ 5	10 h. 40 m.	200	52
„ 6	10 h. 48 m.	220	52
„ 7	10 h. 50 m.	220	54
„ 8	10 h. 55 m.	240	66
„ 9	11 h. 0 m.	200	68

11 h. 5 m. Das Thier stirbt unter Opisthotonus. — Harn und Koth werden gelassen.

Bei der sofort vorgenommenen Section erwies sich der Gastrointestinaltractus bereits stark geröthet; besonders hochgradig war die Hyperämie des Magens.

Der Vollständigkeit halber halte ich es für nöthig, schon an dieser Stelle zu erwähnen, dass auch der Blutdruck vom Ricin nicht beeinflusst wird.

Versuche mit dem Filterrückstand.

Der durch den Zusatz von kohlensaurem Natron in der filtrirten sauren Ricinusemulsion hervorgerufene Niederschlag wird, nachdem das Waschwasser abfiltrirt worden, vom Filter entfernt und mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure und Wasser aufgenommen und gelöst. Die so gewonnene Flüssigkeit, deren Menge gewöhnlich eine nur geringe war (2—3 cc) und die eben merkbar sauer reagirte, wird filtrirt und zu folgenden Thierversuchen benutzt.

Versuch 34.

Kaninchen von 2530 g Gewicht.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit 2,3 cc.
Lebensdauer 30 Stunden.

Die Ricinmenge ist nicht bestimmt worden, doch kann sie eine nur geringe gewesen sein.

Erscheinungen in vita: Appetitmangel, Schwäche, keine Diarrhöe. Tod ohne besondere Erscheinungen.

Section. Applicationsstelle normal.

Der Dickdarm von seiner Ursprungsstelle ab bis zum Anus macht den Eindruck schwerer Diphtherie. Der Blinddarm ist frei, dagegen die Einmündungsstelle des Dünndarms in denselben intensiv geröthet. Der Proc. vermiformis hyperämisch. Einzelne Dünndarm-

schlingen sehen intensiv dunkel aus, als ob sie ganz mit Blut gefüllt wären. Beim Aufschneiden derselben zeigt es sich, dass sie in der That blutig tingirte Flüssigkeit enthalten. Die Schleimhaut ist hier überall stark entzündlich geröthet und geschwellt, zum Theil fetzenweise abgestossen. Stärker ist die Entzündung da, wo sich Plaques befinden, die von schwärzlichem Aussehen und stark infiltrirt sind. Auch an Stellen, die sonst keine Entzündung zeigen, sind wenigstens die Follikel entzündet. Der Magen zeigt sich im Fundus mässig geröthet, von vielen kleinen Blutaustritten durchsetzt.

In der Bauchhöhle findet sich eine grosse Menge seröser Flüssigkeit. — Die Mesenterialdrüsen stark vergrössert, blutig infiltrirt. Das grosse Netz zeigt zahllose, zwischen den Blättern sitzende Blutaustritte, von denen jeder einzelne punktförmig ist, die aber durch ihre grosse Zahl dem Netz das Aussehen einer blutigen Fläche geben. — Die Hämorrhagieen sitzen hauptsächlich im Verlauf der Gefässe; ebensolche Blutaustritte finden sich im Mesenterium dicht neben dem Ansatz des Dünndarms und Dickdarms an vielen einzelnen Stellen, in sehr grosser Anzahl neben der Vena mesenterica inferior und der Vena haemorrhoidalis. — Auch die Niere zeigt unter dem Ueberzuge Hämorrhagieen. Eine ziemlich grosse Hämorrhagie befindet sich im Zwerchfelle.

Unter dem Pericardium einige Ecchymosen. Im Herzbeutel, sowie überhaupt in der Brusthöhle reichliche Mengen einer röthlichen Flüssigkeit.

Da hier immer noch der Einwand möglich ist, dass die Phosphate die Wirkung bedingt hätten, hat Prof. Kobert mit phosphorsauren Salzen allein Versuche angestellt und nachgewiesen, dass diese noch in ausserordentlich viel grösseren Dosen keine Störung verursachen. Weiter gelang es auch, durch energisches Waschen mit 10%iger Kochsalzlösung dem Phosphatniederschlag das Ferment zu entziehen und mit demselben ganz entsprechende Vergiftungen zu erzielen.

Diese interessanten Versuche bestätigen die schon S. 77 von mir ausgesprochene Behauptung, dass durch einen voluminösen Phosphatniederschlag ein Theil des Ferments mit niedergerissen wird.

Dieselben Erscheinungen wie bei Benutzung der lufttrockenen Samen zeigten sich auch bei den folgenden Versuchen, zu denen im Ofen getrocknete Samen verwendet wurden.

b) Versuche mit im Ofen getrockneten Ricinusamen.

20 Stück über 30 Jahre alter Ricinussamen werden bis zur Gewichtsconstanz vorsichtig mit Temperatursteigerung bis auf 119° C. getrocknet. Vorher wogen sie 6,4 g, nach dem Trocknen 5,1 g. Das Trocknen bei 110° dauerte 12 Stunden (vgl. darüber S. 83). — Sie werden sodann mit Wasser zu einer Emulsion zerrieben, filtrirt. Das Filtrat wird mit kohlensaurem Natron versetzt und vom entstehenden Niederschlage abfiltrirt. Das neue Filtrat und der Filterrückstand werden zu folgenden zwei physiologischen Versuchen benutzt.

Versuch 35.

Einer Katze von 1400 g Gewicht werden in mehreren Portionen im Laufe einer Stunde 23 cc des Filtrats, d. h. ca. 120 mg Ricin, subcutan injicirt. Während das Thier in den ersten Stunden nach der Injection sich anscheinend wohl fühlt und mit gutem Appetit frisst, tritt in der 5. Stunde plötzlich Erbrechen auf, das sich häufig wiederholt. — Der Tod erfolgt 24 Stunden nach der Injection.

Section. Applicationsstelle unverändert.

Magen und Dickdarm normal. Vom Pylorus ab intensive Schwellung und hämorrhagische Röthung der Schleimhaut, welche im oberen Dritttheil des Dünndarms auch nicht die kleinste Stelle frei lässt. Nach unten hin nimmt diese Veränderung an Intensität ab. — Alle übrigen Organe normal.

Der Filterrückstand wird mit Wasser und einigen Tropfen sehr verdünnter Salzsäure zerrieben und löst sich sofort in letzterer auf. Menge = 1 cc. Er dient zu

Versuch 36.

Kaninchen von 1900 g Gewicht.

Subcutane Injection des obigen, mit salzsaurem Wasser aufgenommenen Filterrückstandes.

Lebensdauer 36 Stunden.

Erscheinungen in vita: Appetitmangel, keine Diarrhöe.

Section. Im Magen finden sich mehrere grosse, offenbar aus Hämorrhagieen entstandene Ulcera, die fast bis zur Serosa reichen.

Aus diesen beiden Versuchen ergibt es sich, dass 12stündige trockene Hitze von 110° C. das Gift nicht zerstört.

c) Versuche mit gekochtem Ricin.

Versuch 37.

10 g enthülster Samen werden mit 10%iger NaCl-Lösung bis zur Erschöpfung extrahirt; die Flüssigkeit wird filtrirt. Das Filtrat wird mit Essigsäure versetzt, der entstandene voluminöse Niederschlag gesammelt, in schwach alkalischem Wasser gelöst, 1 Minute lang im Reagenzglase gekocht und sammt dem entstandenen feinen Niederschlage einer Katze subcutan injicirt. Das Thier bleibt gesund.

Aus diesem Versuche ist zu schliessen, dass durch Kochen das Gift zerstört wird. Der Versuch wurde mehrmals mit demselben Resultate wiederholt.

d) Versuche mit auf 62° resp. 85° C. in wässeriger Lösung erhitztem Ricin.

Ich habe weiter zwei dem vorigen vollkommen analoge Versuche angestellt, die sich von jenem nur dadurch unterscheiden, dass die giftige Substanz, statt gekocht zu werden, auf nur 62° C. resp. 85° 20 Minuten lang erhitzt wurde. Die damit angestellten, hier nicht mit-

getheilten physiologischen Experimente ergaben das Resultat, dass durch 20 Minuten lang fortgesetztes Erhitzen auf 62° C. das Ricin noch nichts oder wenigstens nicht viel von seiner Giftigkeit einbüsste. Beim Erhitzen auf 85° C. dagegen trat schon nach 10 Minuten eine wahrnehmbare Abschwächung, aber selbst nach 20 Minuten keine völlige Erschöpfung ein. Zur vollständigen Entgiftung der Ricinussamen dürfte also ein wirkliches Kochen unbedingt erforderlich sein.

e) Fällung durch essigsaures Blei.

Es liess sich erwarten, dass in derselben Weise, wie durch Ausfällen der Alkaliphosphate ein Theil des Ricins mechanisch mitgerissen wurde, auch durch andere voluminöse Fällungen ein Niederschlag von toxischer Wirkung sich erzielen lassen könnte. Von hier in Frage kommenden Fällungen musste namentlich die mit Blei untersucht werden, weil es nicht undenkbar ist, dass die wirksame Substanz in toto mit dem voluminös ausfallenden phosphorsauren Blei mitgerissen werden könnte.

Zur Prüfung dieser Frage verfuhr ich folgendermassen: Ich stellte eine Emulsion aus 20 g enthülster alter Ricinussamen her, filtrirte sie und setzte zum Filtrat neutrales essigsaures Blei. Es entstand ein voluminöser Niederschlag, von dem die Flüssigkeit abfiltrirt wurde. Filtrat und Filterrückstand werden, wie folgt, weiter verarbeitet.

Das Filtrat wird zur Entfernung des Bleis der Einwirkung von Schwefelwasserstoff ausgesetzt. Die resultirende schwarze Mischung wird filtrirt. Das neutralisirte wasserhelle Filtrat wird zu folgendem Versuche benutzt.

Versuch 38.

Katze von 1450 g Gewicht.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit 10 cc.
Ricinmenge ca. 40 mg pro Kilo Thier.
Erscheinungen in vita: keine Diarrhöe, Schwäche, Somnolenz.
Lebensdauer 12 Stunden.
Section. Applicationsstelle unverändert.

Hämorrhagische Entzündung des Dickdarms, Hyperämie des Dünndarms, die im oberen Dritttheil am intensivsten ist. Pylorus frei. Magenschleimhaut hyperämisch.

Der Filterrückstand wird zur weiteren Reinigung vom Filter genommen, mit viel Wasser verrührt und aufs Neue mit essigsaurem Blei versetzt, filtrirt, der sich jetzt absetzende Filterrückstand mit Schwefelwasserstoff entbleit und nach Abtrennung des Bleis einem Kaninchen verfüttert. Er bildet jetzt eine farblose Flüssigkeit.

Versuch 39.

Kaninchen von 1240 g Gewicht.
Application per os mittelst der Schlundsonde.
Menge der Injectionsflüssigkeit 40 cc.
Giftmenge nicht genau bestimmt, war aber höchst minimal.
Lebensdauer 96 Stunden.
Erscheinungen in vita: keine auffälligen.

Die Section ergibt einen durchaus negativen Befund, höchstens ist eine geringe Hyperämie des Dünndarms zu constatiren.

Die Fällung mit Bleiacetat wurde jetzt wiederholt, indem abermals 20,0 g Samen genommen und wie vorhin verarbeitet wurden. Nur insofern wurde ein Unterschied gemacht, dass der Bleiacetatniederschlag nicht nochmals in viel Wasser suspendirt, sondern nach dem Abpressen der letzten Flüssigkeitsmengen gleich zerlegt wurde. Er enthielt jetzt wesentlich mehr Ricin als in Versuch 41.

Eine weitere Modification bestand darin, dass dem Bleiacetat vor der Fällung des Ricins etwas Ammoniak zugesetzt wurde. Der Bleiniederschlag enthielt dann noch mehr Ricin als vorher, aber keineswegs dessen gesammte Menge. Ferner liess sich auch jetzt dem Niederschlage das Ferment durch Auswaschen theilweise wieder entziehen.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass sich durch Bleiacetat mit oder ohne Zusatz von Ammoniak das Ricin aus dem Samenauszug zwar theilweise, aber keineswegs vollständig niederreissen lässt. Es kann ferner aus dem Niederschlage schon durch Auswaschen theilweise wieder ausgezogen werden.

f) Versuch mit durch Dialyse gereinigtem Ricin.

Der Dialysenrückstand, welcher sich bei 3tägigem Dialysiren eines Samenauszugs aus 16 g ergeben hatte, wird mit Essigsäure und Ferrocyankalium versetzt; es tritt eine grünliche Fällung ein, die nebst der Flüssigkeit auf ein Filter gebracht und ausgewaschen wird. Der grünliche Filterrückstand wird mit einigen Körnchen von kohlensaurem Natron verrieben, wobei er sich auflöst. Von der filtrirten hellgelben Lösung wird ein Theil einer Katze injicirt.

Versuch 40.

Katze von 1230 g Gewicht.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit 1 1/2 cc.
Menge des Ricin ca. 30 mg pro Kilo.
Lebensdauer 24 Stunden.
Erscheinungen in vita: heftige Diarrhöe.
Section. Applicationsstelle unverändert.

Das Rectum erscheint leicht geschwollen und geröthet. Diese Veränderung nimmt nach oben an Intensität zu, um in den obersten Theilen des Dünndarms zu einer hochgradigen zu werden. Die

Schleimhaut ist dunkelblauroth, ödematös, von zahlreichen Hämorrhagieen durchsetzt. Der Pylorustheil des Magens frei, im Uebrigen die Magenschleimhaut stark hyperämisch, blauroth. Einige lebende Entozoën im Darme.

Dieser Versuch beweist uns, dass das Ricin die Dialysenmembran nicht oder jedenfalls nur in Spuren durchdringt.

g) Directe Fällung mit Essigsäure und Ferrocyankalium.

In dem Filtrate einer Emulsion, die aus 27 g alten Samen mit Wasser hergestellt worden war, wird durch Essigsäure und Ferrocyankalium ein Niederschlag hervorgerufen und auf dem Filter erst mit Wasser und dann mit Alkohol gewaschen, bis die überschüssige Essigsäure entfernt worden ist. Darauf wird der Niederschlag in eine Schale gebracht, mit etwas Na_2CO_3 zerrieben, wobei er sich fast ganz löst, und filtrirt. Von der so gewonnenen Flüssigkeit, deren Menge 5 cc beträgt, wird ein Theil auf seine physiologische Wirkung hin untersucht; ein anderer wird zu einigen chemischen Bestimmungen benutzt, welche beweisen, dass in der That ein Eiweisskörper in der Lösung vorhanden war. Ob ein wirksamer, zeigt nachfolgender Versuch.

Versuch 41.

Katze von 2200 g Gewicht.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit 2½ cc.
Ricinmenge nicht bestimmt.
Lebensdauer 28 Stunden.
Erscheinungen in vita: hochgradige Schwäche, die selbst das Stehen unmöglich macht.

Section. Applicationsstelle normal, kaum aufzufinden.

Der ganze Darm ist stark pathologisch, besonders in seinen rectalen Theilen, die blutig verfärbt erscheinen. Auch an den übrigen Theilen des Darms ist fast durchweg eine starke Hyperämie, ferner Schwellung der Plaques zu constatiren. Die Darmwand ist stark geschwellt, ödematös. Die Magenschleimhaut zeigt Hyperämie, an einzelnen Stellen Hämorrhagieen von etwa Linsengrösse und einige offenbar aus diesen Blutungen entstandene Ulcera.

Das Filtrat des Niederschlages durch Essigsäure und Ferrocyankalium erwies sich als völlig frei von Ricin und ganz ungiftig.

Damit ist bewiesen, dass durch Ferrocyankalium in saurer Lösung das Ricin quantitativ gefällt wird und bei bald darauf folgender Zerlegung des Niederschlags in activer Form wiedergewonnen werden kann.

h) Saure Extraction.

10 g enthülster Sem. Ricini werden mit etwa 200 cc Wasser, dem 0,5 cc Essigsäure hinzugefügt worden ist, zu einer Emulsion verrieben und diese filtrirt. Durch Zusatz von Ferrocyankalium zum Filtrat entsteht ein Niederschlag, der durch Filtration von der

Flüssigkeit getrennt und gewaschen wird. Der mit Soda gelöste, fast neutrale Niederschlag wird zu den folgenden Thierversuchen benutzt.

Versuch 42.

Katze von 2360 g Gewicht.
Application subcutan.
Ricinmenge pro Kilo 6,8 mg.
Lebensdauer 10 Stunden.
Erscheinungen in vita: Mattigkeit, aber kein Durchfall.
Section. Injectionsstelle normal. Hochgradige hämorrhagische Entzündung des ganzen Darms.

Versuch 43.

Kater von 2480 g Gewicht.
Application intravenös.
Giftmenge pro Kilo 2,4 mg.
Lebensdauer 12 Stunden.
Keine auffallenden Krankheitserscheinungen.
Section. Darmentzündung.

Versuch 44.

Katze von 3550 g Gewicht.
Application intravenös.
Giftmenge pro Kilo 0,8 mg.
Lebensdauer 18 Stunden.
Section. Darmentzündung.
Diese Versuche zeigen, dass das Ricin auch bei saurer Extraction mit in Lösung geht.

i) Alkalische Extraction.

Versuch 45.

Eine Emulsion aus 20 g Ricinussamen mit etwa 200 g Wasser, dem 0,5 cc officineller Natronlauge zugesetzt worden ist, wird filtrirt; es geht aber nur ein geringer Theil der Flüssigkeit durch das Filter. Das Filtrat wird mit Essigsäure angesäuert, wodurch eine voluminöse Fällung entsteht. Der durch die nun vorgenommene Filtration entstehende Filterrückstand wird mit etwas kohlensaurem Natron aufgenommen und einer Katze von 1600 g Gewicht intravenös injicirt. Das Thier stirbt nach 16 Stunden.

Section. Hämorrhagische Entzündung des Dünndarms.

Wenn auch durch diesen Versuch bewiesen wird, dass bei alkalischer Extraction das Gift gleichfalls mit in Lösung geht, allerdings neben sehr vielen anderen Eiweissstoffen, so wurden trotzdem keine weiteren Versuche mit den Producten dieser Extraction vorgenommen, weil die Gewinnung des Ricins nach dieser Methode

wegen der Schwierigkeit des Filtrirens und der Abtrennung anderer Eiweissstoffe eine sehr unbequeme ist.

k) Extraction mit 10%iger NaCl-Lösung.

20 g zerriebener Sem. Ricini werden mit einer wenigstens zehnmal so grossen Menge 10%iger NaCl-Lösung eine Nacht digerirt und dann mit neuen Mengen derselben Lösung auf dem Filter bis zur Erschöpfung extrahirt. Zum Filtrat wird in sehr geringen Mengen verdünnte Essigsäure zugesetzt, die eine voluminöse Fällung hervorruft. Die ganze Masse wird filtrirt. Der Filterrückstand (Nr. I) wird mit kohlensaurem Natron aufgenommen und auf seine physiologische Wirkung hin untersucht (Versuche 46—48). Das Filtrat wird von Neuem mit Essigsäure und dann mit Ferrocyankalium versetzt. Die dadurch entstehende, weniger voluminöse Fällung wird von der Flüssigkeit abfiltrirt. Auch dieser Filterrückstand (Nr. II) erweist sich noch als giftig (Versuch 49).

Versuch 46.

Katze von 1850 g Gewicht.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit = 1 cc, dargestellt durch Lösen eines Theiles des Filterrückstandes Nr. I.
Ricinmenge pro Kilo 15 mg.
Lebensdauer 30 Stunden.
Erscheinungen in vita Schwäche, Somnolenz, Appetitmangel; keine Diarrhöe.
Section. Injectionsstelle normal. Hämorrhagische Entzündung des Dünndarms, Hyperämie des Magens.

Versuch 47.

Katze von 2550 g Gewicht.
Application intravenös.
Menge der Injection = 2 cc derselben Flüssigkeit.
Ricinmenge pro Kilo 21 mg.
Lebensdauer 12 Stunden.
Erscheinungen in vita Schwäche, kein Durchfall.
Section. Hämorrhagische Entzündung des Dünndarms.

Versuch 48.

Katze von 1360 g Gewicht.
Application intravenös.
Menge der Injection 7,1 cc derselben Flüssigkeit.
Ricinmenge pro Kilo 47 mg.
Lebensdauer 12 Stunden.
Erscheinungen in vita: wie vorhin.
Section. Dunkelblaurothe Verfärbung des Dünndarms, leichte Hyperämie des Magens und Dickdarms.

Versuch 49.

Zwei Katzen von 1570 g und von 1700 g Gewicht wird der zweite Filterrückstand nach vorhergehender Lösung in Sodasolution in die Vene injicirt. Da beide nach einigen Stunden sterben und bei der Autopsie sich die für die Ricinusvergiftung charakteristischen pathologisch-anatomischen Veränderungen im Darm finden, so ist damit bewiesen, dass durch blosse, wenn auch scheinbar vorsichtige Fällung mit Essigsäure nicht alles Gift niedergeschlagen wird, resp. dass wenigstens das vollständige Ausfällen desselben sehr schwer ist.

Das Filtrat des zweiten Niederschlages enthielt überhaupt keine Eiweisskörper mehr und daher selbstredend auch kein Ricin. Will man die Fällung vereinfachen, so kann man natürlich gleich mit Essigsäure und Ferrocyankalium fällen.

l) Extraction mit Alkohol.

Versuch 50.

20 g enthülster Sem. Ricini commun. werden in der Reibschale mit absolutem Alkohol verrieben und mit einer grösseren Menge absoluten Alkohols in einen Kolben gespült. Die sich beim Stehen bildende obere klare Schicht wird mehrmals abgegossen, der Alkohol erneuert und schliesslich wird die Masse mittelst Alkohol auf ein Filter gebracht. Der Filterrückstand wird für mehrere Stunden in einen Trockenschrank gebracht, dessen Temperatur ca. 30° C. beträgt, um den Alkohol vollends abdunsten zu lassen. Der so getrocknete fettfreie Filterrückstand wird mit Wasser verrieben und filtrirt. Das Filtrat, dessen Gesammtmenge 50 cc beträgt, wird zum Theil zu folgendem Thierversuche benutzt.

Katze von 1200 g Gewicht.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit 10 cc.
Ricinmenge pro Kilo ca. 3 mg.
Lebensdauer 12 Stunden.
Symptome in vita die gewöhnlichen, kein Durchfall.

Section. Injectionsstelle unverändert. Zahlreiche Ulcerationen der Magenschleimhaut. Pylorus frei. Hyperämie besonders des oberen Dünndarms; hier auch einige Hämorrhagieen. Rectum ebenfalls hyperämisch.

Dieser Versuch zeigt, dass durch mehrmaliges Extrahiren mit relativ grossen Dosen Alkohol das Ricin den zerriebenen Ricinussamen nicht ganz oder gar nicht entzogen werden kann. Jedenfalls ist der ausgezogene Brei noch sehr giftig.

Um zu constatiren, ob in den alkoholischen Auszug etwas Ricin übergeht, extrahirte ich 5 g pulverisirten ölfreien Ricinuspresskuchen mehrmals mit viel Alkohol und verdunstete den alkoholischen Auszug bei niederer Temperatur. Der sehr unbedeutende, in Wasser gelöste und filtrirte Verdunstungsrückstand wirkte nicht giftig und auf Blut

nicht coagulirend ein, war also von Ricin frei. Unser Gift geht also nicht in Alkohol über.

Dieselbe Extractionsmethode musste naturgemäss auch mit Aether versucht werden.

m) Extraction mit Aether.

Versuch 51.

20 g Sem. Ricini. Die Darstellung des Präparates ist in der des vorigen Versuches vollkommen analog, d. h. es wird das Pulver der mit Aether erschöpften Samen auf Ricin verarbeitet. Der Aetherauszug wird verdünnt; der Rückstand erweist sich als ricinfrei. Das Filtrat wird zum grössten Theile einem Kaninchen per os gegeben.

Kaninchen von 1350 g Gewicht.

Application per os mittelst der Schlundsonde.

Menge der Injectionsflüssigkeit 35 cc.

Giftmenge pro Kilo ca. 14 mg.

Lebensdauer 32 Stunden.

Erscheinungen in vita heftige Durchfälle.

Section. Linsengrosse Hämorrhagicen im Magen. Hyperämie und einige Ecchymosen im Dünndarm. Intensive Entzündung des Dickdarms, blutrothe Verfärbung der Schleimhaut desselben. Coecum normal.

Alkohol und Aether extrahiren diesen Versuchen zufolge die giftige Substanz selbst bei mehrtägiger Einwirkung nicht und zerstören sie ebensowenig. Dass durch monatelange Einwirkung von Alkohol und Aether das Ricin unlöslich und unwirksam wird, soll damit keineswegs bestritten werden.

Dass in Versuch 50 heftige Durchfälle eintraten, im Versuch 51 aber nicht, dürfte wohl so zu erklären sein, dass beim letzteren der Tod zu schnell eintrat, ehe es noch zur Entstehung der Diarrhöe hatte kommen können.

Es kann sich nach dem Obigen hier absolut nicht um einen der Crotonolsäure ähnlichen Körper handeln, denn dieser hätte sich vollständig mit Alkohol oder Aether extrahiren lassen müssen.

n) Glycerin-Extraction.

Versuch 52.

5 g Sem. Ricini werden mit Alkohol-Aether entfettet und dann mit 30 g Glycerin innig in der Reibschale verrieben. Das Gemisch wird durch Leinwand gepresst und die so erhaltene trübe Flüssigkeit durch ein Saugfilter filtrirt. Die so geklärte Lösung wird mit Alkohol im Ueberschuss und etwas Aether versetzt, wodurch ein flockiger Niederschlag entsteht, der auf einem Filter gesammelt und mit Alkohol-Aether ausgewaschen wird. Nach dem Trocknen unter der Luftpumpe wird der Filterrückstand in Wasser gelöst, filtrirt und der 4. Theil des Filtrats einer Katze subcutan injicirt, die unter schweren Darmerscheinungen nach 36 Stunden stirbt.

Aus diesem Versuche ergibt sich die interessante Thatsache, dass das Ricin sich auch in Glycerin löst und aus dieser Lösung durch Alkohol gefällt wird. Oben hatten wir gesehen, dass Alkohol-Aether den Stoff nicht löst, hier sehen wir, dass der Stoff dem entsprechend durch Alkohol-Aether niedergeschlagen wird, und zwar in wirksamer Form. Ob übrigens beim langen Stehen unter Alkohol-Aether der Ricinniederschlag in Wasser löslich wird, wie dies bei vielen Fermenten der Fall ist, habe ich, wie schon erwähnt, nicht untersucht.

o) Fällung durch Magnesium- und Natriumsulfat.

Alte Sem. Ricini werden mit 10%iger NaCl-Lösung extrahirt, das Filtrat in einen Raum, dessen Temperatur ca. 30° C. ist, zuerst mit Magnesiumsulfat übersättigt und dann in die Kälte gebracht, wo sich nach mehrstündigem Stehen in der Flüssigkeit neben grossen, leicht zu entfernenden Magnesiumsulfatkrystallen ein Niederschlag absetzt, der von der Flüssigkeit abfiltrirt und mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung gewaschen wird.

Dieser Niederschlag wird auf den Dialysator gebracht und zu unten angegebenen Versuchen benutzt. Zum Filtrat dagegen wird nun Natriumsulfat, gleichfalls bis zur Uebersättigung, hinzugefügt. Die dadurch entstehende zweite Fällung wird ebenfalls abfiltrirt, gewaschen und zu Thierversuchen benutzt, nachdem sie durch mehrtägige Dialyse von den Salzen befreit worden ist. Im zweiten Filtrat entsteht durch Essigsäure und Ferrocyankalium keine Eiweissfällung mehr; es war also kein Ricin mehr vorhanden.

Versuche mit dem Magnesiumsulfatniederschlag.

Ein Theil des Magnesiumniederschlags wird so lange der Dialyse unterworfen, bis dieselbe insofern ein befriedigendes Resultat ergibt, als bei der chemischen Analyse der Dialysenrückstand sich als möglichst aschefrei erweist.

Bei noch 2 Tage länger dauernder Dialyse eines Theiles des Dialysenrückstandes geht ein Theil des Ricins unter Bildung von Fäulnisspepton durch die Membran, und das Dialysat gibt jetzt starke Biuretreaction, welche es vorher nicht gegeben hatte.

Dass ich relativ viele Versuche (Nr. 53—61) mit dem Magnesiumsulfatniederschlage angestellt habe, findet seine Erklärung in dem Bestreben, die minimalste letale Dosis für das Ricin wenigstens bei intravenöser Einverleibung zu bestimmen. Wie weit mir diese Bestimmung gelungen ist, zeigen eben diese Versuche.

Versuch 53.

Katze von 2350 g Gewicht.
Application intravenös.
Ricinmenge pro Kilo 41 mg.
Lebensdauer 3½ Stunde.

Erscheinungen in vita. Die gewöhnlichen Schwächeerscheinungen. Kein Durchfall.
Section. Hochgradige hämorrhagische Gastro-Enteritis.

Versuch 54.

Kater von 2400 g Gewicht.
Application intravenös.
Ricinmenge pro Kilo 20 mg.
Lebensdauer 10 Stunden.
Erscheinungen in vita. Hochgradige Schwäche. Kein Durchfall.
Section. Starke Gastro-Enteritis wie bei Versuch 53.

Versuch 55.

Katze von 2450 g Gewicht.
Application intravenös.
Lebensdauer 12 Stunden.
Ricinmenge pro Kilo 10 mg.
Symptome in vita wie oben.
Sectionsbefund „ „

Versuch 56.

Katze von 2200 g Gewicht.
Application intravenös.
Ricinmenge pro Kilo 4,1 mg.
Lebensdauer 8 Stunden.
Erscheinungen in vita wie oben, nur etwas schwächer.
Sectionsbefund „ „ „ „ „

Versuch 57.

Katze von 3300 g Gewicht.
Application intravenös.
Ricinmenge pro Kilo 1,7 mg.
Lebensdauer 15 Stunden.
Erscheinungen in vita wie oben.
Sectionsbefund „ „

Versuch 58.

Katze von 2700 g Gewicht.
Application intravenös.
Ricinmenge pro Kilo 0,4 mg.
Lebensdauer 18 Stunden.
Erscheinungen in vita wie im vorigen Versuche.
Sectionsbefund „ „ „ „

Versuch 59.

Katze von 1750 g Gewicht.
Application intravenös.
Ricinmenge pro Kilo 0,3 mg.
Lebensdauer 20 Stunden.
Erscheinungen in vita wie in Versuch 56.
Sectionsbefund. Nur der Dünndarm deutlich pathologisch verändert im Sinne von Versuch 56.

Versuch 60.

Katze von 2000 g Gewicht.
Application intravenös.
Ricinmenge pro Kilo **0,1 mg.**
Lebensdauer 36 Stunden.
Erscheinungen in vita. Nichts Besonderes.
Section. Im Dünndarm capilläre Blutaustritte und starke Gefässfüllung der Schleimhaut.

Versuch 61.

Kaninchen von 1340 g Gewicht.
Application per os.
Giftmenge pro Kilo 77 mg.
Lebensdauer 28 Stunden.
Section. Heftige Darmentzündung, welche ein mehrere Meter langes Dünndarmstück betrifft.

Da bei so geringen Dosen wie 0,3 und 0,1 mg pro Kilo Thier kaum eine Abnahme in der Intensität der Darmerscheinungen zu constatiren war, so liess ich meine Versuche zur Bestimmung der kleinsten tödtlichen Dosis fallen, halte mich aber für berechtigt, aus meinen Versuchen zu schliessen, dass die kleinste tödtliche Dosis unseres Fermentes vom Blute aus eine so niedrige ist, dass das Ricin in dieser Beziehung mit den stärksten Giften concurriren kann. Ich komme auf diesen Punkt weiter unten nochmals zurück.

Versuche mit dem Natriumsulfatniederschlage.

Versuch 62.

Der durch überschüssiges Natriumsulfat hervorgerufene zweite Niederschlag (siehe S. 78) wird auf den Dialysator gebracht. Nach mehrtägiger Dialyse erweist er sich bei intravenöser Injection eines Theiles als nur wenig giftig, da das betreffende Versuchsthier am Leben bleibt, wenn auch einige Krankheitssymptome, wie vorübergehender Appetitmangel etc., vorhanden sind. Dass er nicht ganz ungiftig war, liess sich durch Versuche mit Blut leicht feststellen. Bei Zusatz zum Blut tritt nämlich die uns bekannte Zusammenballung der rothen Blutkörperchen ein.

2. Versuche mit frischen Ricinussamen.

Die zu den bisherigen Versuchen verwendeten Samen waren über 30 Jahre alt. Im Gegensatz dazu wurden jetzt auch frische Samen verwendet, und zwar als Presskuchen, als Emulsion aus intacten Samen und als angekeimte Samen.

a) Versuche mit Presskuchenpräparaten der frischen Samen.

Es wäre eine Wiederholung, wenn ich die zahlreichen Versuche mit den aus verschiedenen Ricinuspresskuchen italienischer und russischer Fabriken dargestellten Präparaten ausführlicher wiedergeben wollte, weil Alles, was in Bezug auf die aus den alten Samen hergestellten gesagt ist, vollkommene Geltung auch für die ersteren hat, nur dass die Ausbeute bei sehr verschiedenen Presskuchen eine verschiedene ist.

So ist es z. B. von gewissem Einfluss auf die Ausbeute an Ricin, ob der Kuchen verschimmelt ist oder nicht. Im Gegensatz zu der S. 69 entwickelten Ansicht, dass das Verschimmeln die Giftigkeit des Presskuchens erst bedinge, muss ich behaupten, dass die Ausbeute an Ricin durch das Verschimmeln eher vermindert wird als vermehrt.

Weiter ist es nicht gleichgültig, ob der Presskuchen alt ist oder nicht. Beim langen Liegen der gut ausgepressten Kuchen in trockener Umgebung werden die sämmtlichen Eiweisssubstanzen der Samen so steinhart, dass sie auch beim sorgfältigen Verreiben mit Wasser oder Salzlösungen nur unvollkommen und schlecht sich aus dem hornartigen Zustande wieder in den gelösten überführen lassen.

Der Druck, bei welchem das Auspressen stattfand, war ohne Einfluss auf die Giftigkeit des Kuchens.

Versuch 63.

Katze von 2800 g Gewicht.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit 4 cc.
Ricinmenge pro Kilo 50 mg.
Lebensdauer eine Nacht.
Symptome in vita. Mattigkeit, kein Durchfall.
Section. Blutige Anschoppung fast des ganzen Darmcanals, namentlich aber des Dünndarms, dessen Inhalt aus Blut und abgestossenen Epithelfetzen besteht.

Das Ricin zu diesem Versuche war aus einem bei kalter Pressung und mässigem Drucke gewonnenen Presskuchen durch Extraction mit sehr verdünnter Natronlauge und Ausfällen mit Salzsäure gewonnen worden. Dasselbe diente auch noch zu

Versuch 64.

Katze von 2100 g Gewicht.
Application in die Fussvene.
Menge der Injectionsflüssigkeit 2 cc.
Ricinmenge pro Kilo 35 mg.
Lebensdauer 27 Stunden.
Symptome in vita. Keine auffallenden.
Section. Mässige Darmhyperämie, besonders im untersten Drittel des Dünndarms.

Versuch 65.

20 g von einem Ricinuspresskuchen aus Moskau, welcher bei dem enormen Drucke von 300 Atmosphären gewonnen worden war, werden pulverisirt und mit destillirtem Wasser bei 38—40° C. 6 Stunden lang macerirt. Der aus der filtrirten Colatur durch Essigsäure und Ferrocyankalium gewonnene Niederschlag wird mit Wasser auf dem Filter gewaschen und dann in sodahaltigem Wasser gelöst.
Katze von 3100 g Gewicht.
Application in eine Fussvene.
Menge der Injectionsflüssigkeit 1 cc.
Ricinmenge pro Kilo 8 mg.
Lebensdauer 4 Stunden.
Symptome in vita. Geringer Blutabgang aus dem Anus in der letzten Stunde.
Section. Starke Blutüberfüllung der Submucosa des Darmcanals, welche vom Pylorus fast ununterbrochen bis zum Anus reicht. Die Mucosa ist stellenweise noch blass, stellenweise aber ebenfalls blutüberfüllt, geschwellt, ja in Ablösung begriffen; so z. B. im Mastdarm. Alle anderen Organe nicht wesentlich verändert. Blut in den grossen Venen nicht geronnen.

Versuch 66.

Das Ricin des vorigen Versuches wurde in verdünntem Zustande auch noch zu dem nachstehenden benutzt.
Hund von 9600 g Gewicht.
Application in die Metatarsalvene.
Menge der Injectionsflüssigkeit 1 cc.
Ricinmenge pro Kilo **0,1 mg.**
Lebensdauer eine Nacht.
Symptome in vita. Nichts Besonderes, namentlich kein Durchfall.
Section. In beiden Pleurahöhlen etwa je 30 cc hellgelbes Serum, welches an der Luft gerinnt. — Lunge nicht ödematös, blutreich. — Im Herzbeutel nur wenig Serum. Blut der Vorhöfe und beider Hohlvenen dickflüssig, gerinnt aber selbst bei 12stündigem Stehen an der Luft nicht.

Darm schon von aussen deutlich geröthet, von innen namentlich im Duodenum und Mastdarm blutroth verfärbt durck stärkste Gefässfüllung. Darmschleim enthält an diesen Stellen etwas ergossenes Blut beigemischt.

Diese Versuche zeigen, dass selbst ein Pressen bei ungeheurem Atmosphärendruck die Giftigkeit des Ricins nicht beeinträchtigt. Es ist bekannt, dass die ungeformten Fermente durch hohen Druck nicht beeinflusst werden, während die Wirksamkeit der geformten dabei abnimmt.

Versuch 67.

Dasselbe Ricinpräparat wurde auch zu Versuchen per os verwandt.

Katze von 2700 g Gewicht.
Application in den Magen per Schlundsonde.
Menge der Injectionsflüssigkeit 20 cc.
Ricinmenge pro Kilo 10 mg.
Lebensdauer 14 Stunden.
Symptome in vita. Schon von der 3. Stunde ab Nausea, Erbrechen. Stuhl nur einmal in allerdings reichlicher Menge entleert.

Section. Magen normal; Darmschleimhaut überall gleichmässig geröthet, scheinbar noch ohne Hämorrhagieen und Ulcerationen. Im Pleuralraum beiderseits etwa je 15 cc hellgelbes klares Serum, welches an der Luft gerinnt.

Versuch 68.

Dasselbe Präparat.
Katze von 2500 g Gewicht.
Application in den Magen per Schlundsonde.
Menge der Injectionsflüssigkeit 20 cc.
Ricinmenge pro Kilo 5 mg.
Symptome in vita. Schwäche, Appetitlosigkeit, nach 3 Tagen für immer schwindend.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass per os eine etwa hundertmal grössere Menge des Giftes nötig ist, um den Tod herbeizuführen, als bei Injection ins Blut[1]).

Bei Verfütterung der 50fachen Menge der vom Blute aus tödtlichen Dose trat in Versuch 68 noch Erholung ein. Dass der Unterschied der tödtlichen Dose bei verschiedener Application ein so gewaltiger ist, erklärt sich zum Theil daraus, dass die Resorption des Giftes vom Magendarmcanal aus für das colloide Ricin naturgemäss eine langsame ist, zum Theil aber auch aus einer im Darmcanal vor sich gehenden Entgiftung des Ricins, über welche uns die folgenden 3 Versuche einigen Aufschluss geben.

Versuch 69.

27 mg des obigen Ricins werden mit 1 cc eines sehr activen Pancreasauszuges bei schwach alkalischer Reaction und einer Temperatur von 40° für 18 Stunden in den Brüteofen gesetzt. Nach

[1]) Eine nicht unbeträchtliche Zahl derartiger Versuche, welche ich ebenfalls angestellt habe, kann ich deshalb nicht anführen, weil die Thiere sofort erbrachen und dadurch einen unberechenbaren Theil des Giftes wieder entleerten.



dieser Zeit wird das klar gebliebene Gemisch einem Lapinkaninchen von 2200 g in die Jugularvene injicirt. Nach 6 Stunden wird das Thier matt und in der 9. Stunde stirbt es. Durchfall ist nicht eingetreten. Die Section ergibt durchaus keine Veränderungen, also auch nicht im Darmcanal.

Versuch 70.

5 mg des obigen Ricins werden mit 1 cc desselben Pancreasauszugs ganz wie im vorigen Versuche behandelt und dann einer Katze von 2200 g von der Jugularvene aus ins Blut gespritzt. Das Thier stirbt nicht, ja zeigt kaum eine vorübergehende Appetitsverminderung.

Versuch 71.

27 mg des obigen Ricins werden mit 1 cc Wasser bei schwach alkalischer Reaction 24 Stunden lang auf 42° C. erhitzt und dann 1 mg davon einem Meerschwein von 430 g subcutan injicirt. Das Thier stirbt über Nacht. Die Section ergibt starke Röthung vieler Dünndarmschlingen.

Aus diesen 3 Versuchen ergibt sich, dass einfaches Erhitzen des Ricins in wässeriger Lösung selbst bei 42° C. und 24stündiger Dauer die Giftigkeit nicht wesentlich herabsetzt, dass dagegen Erwärmen mit Pancreasauszug die Wirkung stark abschwächt, ja aufhebt. In Versuch 69 würden wir ohne Zusatz von Pancreas eine hochgradige Veränderung des gesammten Magendarmcanals bekommen haben, während wir in Wirklichkeit einen ganz negativen Befund zu verzeichnen hatten.

Da vermuthlich das Pepsin des Magens auf das Ricin in demselben Sinne einwirkt wie das Trypsin des Pancreas, nämlich eiweissverdauend, d. h. unwirksames Ricinpepton bildend, so können wir uns nicht wundern, dass bei der Vergiftung vom Magen aus die Ricinmenge bei Katzen hundertmal grösser sein muss, als bei der Vergiftung vom Blute aus. Bei Kaninchen und anderen Pflanzenfressern wird der Unterschied der langsameren Resorption und der intestinalen Gährungen wegen wohl noch grösser sein, ja wir müssen uns wundern, dass bei diesen Thieren überhaupt das Ferment noch die charakteristische Vergiftung verursacht. Man ersieht aus der Wirksamkeit auch bei diesen Thieren, dass die Umwandlung in Ricinpepton, Leucin etc. doch nur eine sehr langsame ist, wie auch in Versuch 69 eine 18stündige Einwirkung des Trypsins das Ricin noch nicht völlig hatte vernichten können. Das Ricin gehört also zu denjenigen Eiweisskörpern, welche durch die Verdauungsfermente nur langsam angegriffen werden.

Da bei den meisten Versuchen von Allgemeinerscheinungen so gut wie nichts zu beobachten war, so erschien es wünschenswerth, einmal den Blutdruck und Puls genauer zu beobachten. Dies geschah in

Versuch 72.

20 g eines als giftig nachgewiesenen Presskuchens werden gemahlen und mit KOH-haltigem Wasser verrieben. Das Filtrat der Colatur wird mit ClH neutralisirt und der sich dabei bildende voluminöse Niederschlag gewaschen und in stark verdünnter Sodalösung gelöst.

Nun werden bei einer Katze von 2720 g Gewicht auf der rechten Seite die Vena jugularis comm. und die Art. Carotis blossgelegt. In die erstere wird zum Zweck der Injection eine verschliessbare Canüle eingeführt; die letztere wird mit dem Kymographion in Verbindung gebracht. Während der ersten Minuten werden der normale Blutdruck, die Puls- und Respirationsfrequenz gemessen. Dann wird in kleinen Portionen das Gift vorsichtig in die Vene gespritzt. Die Injectionsflüssigkeit enthält im Cubikcentimeter 3,87 mg Ricin.

Tabelle VII.

Injection von	Zeit	Puls pro Min.	Blutdruck im Durchschnitt	Respiration pro Min.
	12 h. 7 m.	172	170	20
	— 9 m.	180	180	19
	— 11 m.	200	170	21
	— 13 m.	192	170	20
0,5 cc	— 14 m.	180	166	23
	— 16 m.	220	160	24
	— 18 m.	192	160	22
	— 19 m.	240	174	26
1,4 cc	— 22 m.	300	170	32
	— 26 m.	164	164	30
1,4 cc	— 29 m.	200	164	30
	— 32 m.	162	160	30
1,4 cc	— 34 m.	220	180	36
	— 37 m.	184	160	28
	— 41 m.	160	170	36
	— 44 m.	172	174	36
	— 50 m.	Das Thier wird losgebunden.		

1 h. Thier läuft umher, ist nur matt und athmet etwas angestrengt.

3 h. Thier liegt ruhig. Kein Durchfall. Dyspnoë gering.

10 h. Unbeobachtet erfolgt der Tod.

Section. Dickdarm normal. Hochgradige Entzündung des Dünndarms, dessen Schleimhaut stark verdickt und dunkelblauroth verfärbt ist. Pylorusgegend frei. Der Magen schwach hyperämisch. Die anderen Organe normal.

Aus der vorstehenden Tabelle ist ersichtlich, dass der Blutdruck vom Ricin auch in der sehr grossen Dosis von 18 mg in keiner Weise sofort beeinflusst wird. Dass er, wenn das Thier moribund wird, sinkt, ist wohl selbstverständlich, doch von mir nicht weiter untersucht. Auch Pulsveränderungen treten nicht sofort auf. Dyspnoë ist bald da, aber keineswegs bedeutend.

Fassen wir alle Ergebnisse, welche mit Presskuchen gewonnen wurden, zusammen, so können wir sagen, dass das aus frischen Presskuchen gewonnene Ricin, falls die Kuchen nicht verschimmelt[1]) oder zu hart geworden waren, sich als sehr giftig erwies und hinter dem aus über 30 Jahre alten Samen gewonnenen an Wirksamkeit nicht zurückstand.

b) Versuche mit unausgepressten frischen Samen von Ricinus communis.

Ich werde weiter unten noch von frischen Samen anderer Ricinusspecies und Varietäten sprechen; hier sind zunächst nur frisch geerntete Samen des gewöhnlichen Ricinus communis gemeint. Die Ausbeute an Ricin war bei den frischen Samen recht reichlich und betrug im Durchschnitt bei meinen Versuchen 3,4 % der Trockensubstanz der enthülsten Kerne. Zu den nachstehenden Versuchen wurden die Kerne mit Wasser zu einer Emulsion verrieben, diese colirt, filtrirt und das Filtrat mit Essigsäure und Ferrocyankalium gefällt. Der Niederschlag wurde sofort auf ein Filter gebracht, ausgewaschen und noch vor dem Blauwerden in Wasser unter Zusatz einiger Körnchen von kohlensaurem Natron gelöst und filtrirt.

Versuch 73.

Pudel von 10350 g Gewicht.
Application in die Metatarsalvene.
Menge der Injectionsflüssigkeit 1 cc.
Ricinmenge pro Kilo **0,2 mg.**
Lebensdauer 22 Stunden.

Erscheinungen in vita. Trägheit; kein Durchfall, ja überhaupt keine Kothentleerung. Zuletzt Trachealrasseln.

Section. Darmtractus in toto schon von aussen sehr hyperämisch. Magenschleimhaut sehr cyanotisch, blutreich; auf der Höhe der Falten zahlreiche kleine Ecchymosen. Pylorus blass; dicht dahinter beginnt aber eine gleichmässige schwarzrothe Verfärbung der stark geschwollenen Mucosa, so dass das Duodenum überhaupt an keiner Stelle normal ist. Der dicke Schleimbelag, welcher die Mucosa überzieht, enthält überall etwas ausgetretenes Blut. Nach dem Ileum zu lässt die Schwellung und schwarzrothe Verfärbung allmählig etwas nach, so dass man einzelne normale blasse Schleimhautstellen sieht; auch fehlen hier die Blutaustritte. Im Grossen und Ganzen aber machen doch Jejunum und Dickdarm noch einen entzündeten und das Ileum zum mindesten einen abnorm blutreichen Eindruck. — Die Harnblase ist contrahirt, leer, sowohl von aussen als von innen geröthet. — Die Nieren sind voluminös, blutreich; auf dem Querschnitt Rinde und Marksubstanz gleich dunkel gefärbt.

In der Brusthöhle eine reichliche Menge hellgelbes Serum

---

[1]) Die Proben italienischer Presskuchen, welche Prof. Kobert unter den Händen gehabt hat, waren fast alle verschimmelt, die russischen dagegen nur ausnahmsweise.



beiderseits. Lunge sehr blutreich; aus der Schnittfläche quillt weisser Schaum in reichlicher Menge. Auch in den Bronchien und der Trachea findet sich Schaum. — Herz mit flüssigem Blute beiderseits gefüllt; so auch die grossen Hohlvenen.

Versuch 74.

Hund von 19,4 Kilo Gewicht.
Präparat. Ricin aus frischen Samen.
Application in die Metatarsalvene.
Menge der Injectionsflüssigkeit 1,4 cc.
Ricinmenge pro Kilo **0,2 mg.**
Lebensdauer 28 Stunden.

Symptome in vita. In der 6. Stunde Trägheit, aber noch nicht Appetitlosigkeit; in der 12.—20. Stunde blutiger Durchfall und mehrmaliges Erbrechen. In den letzten 4 Stunden besteht solche Schwäche, dass das Thier sich nicht mehr aufrichten kann. Der Tod erfolgt unter Lähmungserscheinungen.

Section. In der Bauchhöhle reichliche Mengen eines blutigen Exsudates. Alle Darmschlingen sehen schon von aussen auffallend dunkel aus. Bei näherer Besichtigung erkennt man, dass überall an den Austrittsstellen der kleinen Venen aus dem Darme ins Mesenterium minimale bis hirsekorngrosse Hämorrhagien unter der Serosa sitzen, so dass deren Anzahl viele Tausende betragen dürfte. Einzelne finden sich auch an anderen Stellen des Mesenteriums und im grossen Netz. Das parietale Peritonäum ist davon frei. — Der aufgeschnittene Darm zeigt vom Pylorus bis zum Anus, namentlich aber im Duodenum und im Dickdarm eine sehr verdickte, roth bis schwarzroth aussehende Mucosa und Submucosa. Den Inhalt des Darmes bildet reichlicher, an vielen Stellen blutrother Schleim. In der Schleimhaut und auf derselben sieht man an vielen Stellen schon makroskopisch Blutaustritte. Die Peyer'schen Plaques sind stark geschwellt und von Blutergüssen durchsetzt, so dass sie auf dem Durchschnitt sowie von oben betrachtet schwarz aussehen. Im Jejunum und Ileum ist der hämorrhagische Process weniger stark ausgesprochen, so dass einzelne Stellen ganz frei sind. Ebenso ist der theilweise mit Speisen gefüllte Magen fast normal. Der Dickdarm enthält sehr viel Blut und Schleim sowie noch einige Kothreste. — Alle mesenterialen und peritonäalen Lymphdrüsen blutig infiltrirt, auf dem Durchschnitt schwarzroth. — Nieren sehr blutreich; zwischen Rinde und Mark kein Unterschied in der Färbung. — Milz sehr geschwollen, blauroth, von Blutungen unter die Kapsel und ins Gewebe durchsetzt.

Lungen zeigen beginnendes Oedem. In den Luftwegen etwas weisser Schaum. — Herz beiderseits mit noch flüssigem Blut gefüllt. Unter dem Pericard, dem Verlaufe der Coronarvene folgend, im umgebenden Fettgewebe nach Hunderten zählende, bis hirsekorngrosse Hämorrhagien. Ebensolche finden sich auch in dem Fett, welches die Vorhöfe und die Ursprungsstellen der grossen Gefässe bedeckt.

Versuch 75.

Hund von 14 Kilo Gewicht.
Präparat. Ricin aus frischen Samen.
Application in eine Fussvene.
Menge der Injectionsflüssigkeit 1 cc.
Ricinmenge pro Kilo **0,07 mg.**
Lebensdauer 18 Stunden.
Symptome in vita. Schwäche; Tod unter Trachealrasseln.

Section. Magen normal. Darm im Jejunum und Ileum kaum verändert. Im Duodenum in der Schleimhaut sowie unter der Serosa zahlreiche kleine Blutaustritte, an letzter Stelle baumförmig verzweigt, den kleinen, gefüllten Gefässen aufsitzend. Aehnliche nur noch stärkere Veränderungen finden sich am Dickdarm innen und aussen bis zum Anus hinab. — Im Pancreas unter dem Ueberzug und in der Substanz mehrere bis erbsengrosse Hämorrhagien. — Nieren nicht hyperämisch. Blase von innen und aussen stark geröthet; Harn hellgelb, etwas eiweisshaltig. — In der Peritonäalhöhle kein Erguss.

In der Brusthöhle beiderseits geringe Mengen gelbröthliche Flüssigkeit, welche an der Luft gerinnt. — Lungen sehr blutreich, etwas ödematös. Trachea und Bronchien mit röthlichem Schaum gefüllt. — Herzbeutel ohne Erguss. Herz ohne Veränderungen, mit theils flüssigem, theils geronnenem Blute beiderseits reichlich gefüllt.

Versuch 76.

Hündin von 28,2 Kilo Gewicht.
Präparat. Ricin aus frischen Samen.
Application in eine Hautvene der hinteren Extremität.
Menge der Injectionsflüssigkeit 0,5 cc.
Ricinmenge pro Kilo **0,003 mg.**
Lebensdauer 14 Stunden.
Symptome in vita. Schlafsucht; einmaliges Erbrechen; Abgang blutiger Flüssigkeit aus der Geschlechtsöffnung; zuletzt Lungenödem.

Section. In der Haut des Bauches, namentlich nach der Vulva zu zahlreiche linsengrosse und grössere frische Blutaustritte.

Darmcanal schon von aussen auffallend dunkel und blutreich. Magenschleimhaut zeigt nur an einzelnen Stellen auf der Höhe der Falten kleine Blutaustritte. Darm am stärksten im Rectaltheile verändert. Hier ist die Schleimhaut auffallend dunkel, succulent, an vielen Stellen von Blutergüssen durchsetzt, welche theils minimal sind, theils bis 40 mm im Durchmesser haben und dem Verlaufe der Gefässe folgen. An manchen Stellen sieht man an einem venösen Gefässbäumchen Dutzende kleiner punktförmiger Hämorrhagien wie Früchte an einem Baume ansitzen. In den höheren Theilen des Dickdarms sind die Blutungen etwas weniger stark, und oberhalb der Ileocöcalklappe hören sie fast ganz auf. Nur die Plaques sind ausnahmslos hämorrhagisch geschwellt. Während das Jejunum ohne Veränderungen, ja geradezu blass ist, sticht das Duodenum

durch seine schwarzrothe Farbe und seine sehr starke Schwellung davon sehr auffallend ab. Seine Schleimhaut ist zum Theil fetzig abgelöst oder lässt sich wenigstens bei der leisesten Berührung in Fetzen abstreifen und zeigt einen von Blutungen schwarz gefärbten Untergrund. — Mesenterium und Omentum majus blutreich, aber frei von Hämorrhagien. In der Bauchhöhle kein Erguss. — Harnblasenschleimhaut von kleinen Blutungen durchsetzt. Harn sehr bluthaltig.

In der Pleurahöhle beiderseits je etwa 100 cc hellgelbe, leicht gerinnende Flüssigkeit. — Lungen sehr blutreich, voluminös, durchweg ödematös. Herz normal, beiderseits halbgeronnenes, theerartiges Blut enthaltend, namentlich rechts.

Diese Versuche zeigen, dass das Ricin der frischen Samen an Wirksamkeit das der alten wenn möglich sogar übertrifft. Jedenfalls fällt der Einwand, dass das Ricin sich eventuell erst beim langen Liegen der Samen durch eine Art Gährung oder Fäulniss bilde, weg. Sehr auffallend ist bei diesen Versuchen sowie bei den Vergiftungsbildern der früheren Versuche, dass die Intensität der Vergiftungserscheinungen der Menge des Giftes keineswegs direct proportional ist, sondern von Factoren abhängt, welche uns zur Zeit noch nicht genügend bekannt sind. Bekanntlich gilt dieser Satz auch für andere Fermentvergiftungen. Auch eine eingehendere Vergleichung der oben angeführten Fälle von Ricinvergiftung von Menschen unter einander zeigt, dass die Intensität der Erscheinungen durchaus nicht der Menge des Giftes proportional war.

Vergleichen wir die Symptome der Vergiftung von Menschen mit denen, welche wir bei den Thieren beobachten konnten, so ist das auffallendste die Enteritis, deren Sitz an den verschiedensten Theilen des Darmcanals sein kann. Bei der Einführung unter die Haut oder ins Blut tritt natürlich die Betheiligung des Magens sehr zurück, während sie bei Einführung per os die schwersten Erscheinungen veranlassen kann.

Vom Dünndarm ist das oberste und unterste Ende, vom Dickdarm namentlich der Mastdarm betheiligt. Der Process in der Schleimhaut erinnert an die rothe Ruhr. Diarrhöe braucht bei fulminant verlaufenden Fällen nicht aufzutreten, wie wir dies ja auch von der Cholera wissen.

Die alte Anschauung, dass das Ricinusgift local reizend wirke, ist, wie die Subcutaninjectionen zeigen, ganz falsch, da bei diesen durch Sorgfalt Entzündungserscheinungen sich leicht vermeiden liessen. Die localen Reizerscheinungen im Darm erklären sich aus der Blutwirkung.

Die multiplen kleinen Blutergüsse, welche bei den Thierversuchen so oft beobachtet wurden, erklären sich aus Bildung von Ricinfibringerinnseln in den kleinen Gefässen. Auch die Veränderungen in der Darmschleimhaut können, wie schon gesagt, zum mindesten so gedeutet werden.

Was die zur Herbeiführung des Todes nöthige Dose anlangt, so haben wir schon oben (S. 133) gesehen, dass die hundertfache Menge der vom Blute aus wirksamen Dose per os ebenso wirkt. In unserem

letzten Versuche (Nr. 76) betrug die tödtliche Menge pro Kilo Hund 0,03 mg; für einen Menschen von 60 Kilo würde danach die per os tödtlich wirkende Menge

$$60 \times 100 \times 0{,}03\ \text{mg} = \mathbf{0{,}18\ g\ Ricin}$$

betragen, was auf Samen umgerechnet etwa 6 g Semen Ricini betragen würde. Dies dürfte den wirklichen Verhältnissen ziemlich genau entsprechen. Für schalenfreien Presskuchen würde danach 3 g die letale Dose für einen Erwachsenen sein.

Bedenkt man, dass im obigen Versuche das Thier vermuthlich nach einer halb so grossen Dose gestorben wäre, wenn auch ohne so hochgradige pathologisch-anatomische Veränderungen, so stellt sich die letale Dose für den Menschen noch weit niedriger.

c) Versuche mit angekeimten Samen.

Wir haben in der Einleitung gesehen, dass die Ansichten der Autoren über die Giftigkeit des Keimlings auseinander gehen. Der Herausgeber hat zur Entscheidung dieser Frage nur einen Versuch gemacht, möchte diesen jedoch nicht unerwähnt lassen.

Versuch 77.

5 frische Samen von Ricinus communis werden in einer Keimschale zum Auskeimen gebracht. Am 15. Tage, nachdem die Embryonen 30—35 mm lang geworden sind und bereits seitliche Triebe angesetzt haben, werden die Keimlinge für sich und die Reste der Samen (Kotyledonen) ebenfalls für sich auf Ricin verarbeitet. Zu diesem Behufe werden die betreffenden Theile mit Kochsalzlösung in der Reibschale verrieben, filtrirt, das Filtrat mit Blutlaugensalz und Essigsäure gefällt, der Niederschlag gewaschen und dann in sodahaltigem Wasser gelöst.

Die filtrirte Lösung der Keimlinge wirkt auf defibrinirtes Blut gar nicht ein. Fast die gesammte Menge der Lösung, einer Katze von 1800 g subcutan eingespritzt, bedingt nicht nur nicht den Tod, sondern nicht einmal Unwohlsein.

Die filtrirte Lösung, welche aus den Samenresten gewonnen worden war, wird ebenfalls in zwei Theile getheilt. Der kleinere, mit Blut versetzt, bedingt ein schnelles Verkleben der Blutkörperchen zu Klumpen, welche sich am Boden des Gefässes ansetzen. Der grössere Theil, einer Katze von 2300 g subcutan eingespritzt, bedingt den Tod derselben nach 38 Stunden. Die Section ergibt nur geringe Darmveränderungen.

Dieser Versuch zeigt, dass nach 15tägiger Keimung der Keimling ungiftig ist, die Samenlappen dagegen noch giftig, und zwar ricinhaltig sind. Irgend welche Folgerungen daraus auf die Ungiftigkeit der Ricinuspflanze und ihrer Blätter ziehen zu wollen, wäre unrichtig. Es sind vielmehr zur Klärung dieser Verhältnisse neue Versuche nöthig. Dass die Blätter Vergiftungen veranlassen können, ist wenigstens in der älteren Literatur mehrfach ausgesprochen.

3. Versuche mit in trockener Form dargestelltem reinem Ricin.

Für etwaige Nachuntersucher der Ricinusfrage muss es ein Interesse haben, zu erfahren, dass auch mit in trockener Form Monate, ja Jahre lang aufbewahrtem Ricin sich jederzeit Vergiftungen hervorrufen lassen. Ich theile einige diesbezügliche, von Prof. Kobert selbst angestellte Versuche hier mit.

Versuch 78.

4 Temporarien erhalten je 1 mg Ricin subcutan und bleiben dauernd normal. 4 andere Temporarien erhalten je 10 mg Ricin subcutan und bleiben 20 Stunden lang ganz gesund. Dann wird einer derselben träge und stirbt in der 23. Stunde, der zweite am 2. und der dritte am 3. Tage unter allmählig eintretender Trägheit und Parese.

Section ergibt keine Veränderungen.

Versuch 79.

2 Kröten (Phryne vulgaris) von 75 und 80 g erhalten am 22./IV. Mittags je 10 mg Ricin subcutan am Rücken und sind am 24./IV. noch scheinbar normal. Am 25./IV. sind sie zwar auch noch munter, aber in der Zunge und in der Schleimhaut des Mundbodens nimmt man bei beiden mehrere kleine Blutaustritte von hellrother Farbe wahr. In der Nacht zum 26./IV. entleert die kleinere Kröte reichliche blutige Schleimmassen mit dem Koth. Am Morgen lebt sie zwar noch, erträgt aber die Rückenlage und stirbt Mittags 2 Uhr unter Lähmungserscheinungen.

Bei der sofort vorgenommenen Section lassen sich an dem in Diastole stillstehenden Herzen durch mechanische Reizung noch Contractionen der Vorhöfe auslösen. Auf, in und unter der Zunge, in der Rachenmucosa, am Mundboden, in den Halsmuskeln, in den Wandungen der Aorten, im Magen, am Pylorus, im Dünndarm und namentlich im Dickdarm finden sich bis linsengrosse Blutaustritte. Im Dickdarm confluiren sie zu einer blutigen Fläche.

Die zweite Kröte ist beim Tode der ersten schon etwas matt. Am 27./IV. Morgens hat sie im Munde reichliche Mengen von blutigem Schaum, welcher offenbar aus dem Magen stammt. Gegen Abend stirbt sie unter Lähmungserscheinungen.

Die Section ergibt Blutaustritte in der Zunge, dem Zungenbändchen, der Mund- und Magenschleimhaut.

Versuch 80.

Eine Taube von 256 g stirbt nach 16 mg Ricin pro Kilo subcutan nach 12 Stunden unter wässerigen Entleerungen aus dem Munde. Dem Tode geht anhaltendes Zittern voraus.

Section. Darmschleimhaut namentlich im Duodenum, aber auch noch an einzelnen tieferen Stellen stark geröthet. Darminhalt wässerig.

Versuch 81.

Eine Taube von 240 g erhält 12 mg Ricin pro Kilo subcutan und stirbt nach 21 Stunden unter ähnlichen Erscheinungen wie die vorige.

Section. Im Duodenum die Schleimhaut stark geröthet und geschwellt; Darminhalt überall wässerig.

Versuch 82.

Ein Hund von 3350 g erhält 5 mg Ricin pro Kilo in die Vena jugularis dextra um 1 h. 20 m. In der ersten halben Stunde nach der Injection läuft das Thier umher und ist von einem normalen in nichts zu unterscheiden.

3 h. Hund liegt am Boden und streckt alle 4 Extremitäten von sich. Er kann sich weder aufrichten noch fortbewegen. Von Zeit zu Zeit Anfälle von Dyspnoë.

5 h. Blutige Entleerung aus dem Darm. Kein Erbrechen.

7 h. Unter Trachealrasseln stirbt das völlig gelähmte Thier.

Section. Magen wenig geröthet, leer. Darmschleimhaut vom Pylorus bis zum Anus schwarzroth, enorm geschwollen; die obersten Schichten an vielen Stellen abgestossen oder nur noch lose aufsitzend. Der Darminhalt besteht überall aus einer schwarzrothen, halbflüssigen Masse.

Lunge ödematös.

Versuch 83.

Katze von 2800 g Gewicht.

Präparat. Ricin von Merck.

Application subcutan.

Menge der Injectionsflüssigkeit 1 cc.

Ricinusmenge pro Kilo 2,86 mg.

Lebensdauer 25 Stunden.

Symptome in vita. In den ersten 6 Stunden normales Verhalten. In der 8. Stunde wird sie auf der Seite liegend vorgefunden. Dabei zuckt sie fast ununterbrochen krampfhaft mit den Extremitäten, hat Speichelfluss und erweiterte Pupillen. Dieser Zustand dauert bis zur 23. Stunde. Alsdann wird sie matter und zuletzt ganz paretisch. Der Tod erfolgt unter Dyspnoë. Erbrechen oder Durchfall war nicht vorhanden.

Section. Magen leer; seine Schleimhaut ohne Veränderungen. Dünndarm mit wässerigem Inhalt reichlich gefüllt. Seine Schleimhaut zeigt etwa an 10 Stellen linsengrosse rothe Blutaustritte. Dickdarm enthält viele Hunderte von punktförmigen Hämorrhagien in der Schleimhaut. — Im Mesenterium des Dünndarms eine fingerkuppengrosse Blutung.

In der Lunge beginnende Oedembildung.

An der Injectionsstelle unter der Haut ist der Inhalt der benachbarten kleinen Gefässe geronnen.

Versuch 84.

Hund von 4120 g Gewicht.
Präparat. Ein zweites, von Merck dargestelltes Ricin.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit 1 cc.
Ricinmenge pro Kilo 2 mg.
Lebensdauer 36 Stunden.

Symptome in vita. Mattigkeit nach 24 Stunden, allmählig in Somnolenz übergehend; zuletzt Rasseln auf der Lunge. Kein Erbrechen und kein Durchfall.

Section. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle zeigen sich das Mesenterium und die Aussenflächen der Darmschlingen überall auffallend geröthet, die Einmündungsstelle des Dünndarms aber in den Dickdarm in einer Ausdehnung von 4 cm tief dunkelroth, fast schwarz. Ebenso schimmern die sehr stark geschwollenen Mesenterialdrüsen schwarz durch. Auf der Vena cava inferior viele kleine bis linsengrosse Blutaustritte aus den Vasa vasorum. Eben solche auch unter dem Peritonaeum parietale an vielen Stellen. — Milz geschwollen, enthält einzelne blauschwarze Herde von Erbsengrösse. — Nieren auf dem Durchschnitt sehr dunkel, und zwar in Rinde und Mark. — Mesenterialdrüsen zum grösseren Theile blutig infiltrirt, auf dem Durchschnitt schwarzroth.

Magenschleimhaut schwärzlichroth; Mageninhalt etwas blutiger Schleim. Die Verfärbung der Mucosa betrifft den ganzen Magen gleichmässig. — Ebenso ist die Schleimhaut in der oberen Hälfte des Dünndarms vom Pylorus ab stark geschwollen, gelockert und mit blutigem Schleim dick belegt, der viele abgestossene Fetzen der Schleimhaut enthält. Dann kommt eine viel weniger geröthete Partie mit wässerigem Inhalt, und dicht über der Bauhin'schen Klappe folgt entsprechend der äusseren Verfärbung wieder eine Stelle, wo die Schwellung und die Blutaustritte sehr stark ausgesprochen sind. Die Schleimhaut ist hier fast vollständig in einen blutigen Detritus [1]) umgewandelt. — Der Dickdarm ist bis zum Anus fleckweise geröthet und geschwollen, namentlich auf der Höhe der Falten.

In der Brusthöhle etwa 5 cc wässeriger Erguss. Lungen in beiden unteren Lappen hypostatisch, in den oberen etwas ödematös. Larynx, Trachea und Bronchien hochroth. Unter der Pleura parietalis einzelne Ecchymosen. — Eben solche auf dem Herzbeutel aussen und unter dem visceralen Blatte. des Pericards. Herz scheinbar normal.

Blut in allen Organen halb geronnen, schwarz, theerartig.

Versuch 85.

Katze von 2050 g Gewicht.
Präparat. Das zweite Merck'sche Ricin.
Application subcutan.

[1]) Die Section wurde schon in der ersten Stunde nach dem Tode ausgeführt, so dass von postmortalen Veränderungen keine Rede sein konnte.



Menge der Injectionsflüssigkeit 1 cc.
Ricinmenge pro Kilo 1,9 mg.
Lebensdauer 35 Stunden.
Symptome in vita. Appetitmangel, nach 30 Stunden Mattigkeit, nach 33 Stunden hochgradige Prostration. Kein Durchfall, kein Erbrechen.
Section. In der unteren Hälfte des Dünndarms die Schleimhaut auf einer 70 cm langen Strecke stark geröthet; hie und da ist es auch zu Blutungen in das Schleimhautgewebe gekommen, so dass auch der Darminhalt blutig verfärbt ist. — Der Dickdarm enthält zahlreiche punktförmige Blutaustritte in die Schleimhaut, besonders in den Follikeln.

Versuch 86.

Katze von 2200 g Gewicht.
Präparat. Ricinum purum, nach Angabe Prof. Kobert's in einer Apotheke hergestellt.
Application per os in den leeren Magen.
Menge der Injectionsmasse 2 Pillen von gewöhnlicher Grösse.
Ricinmenge pro Kilo 20 mg.
Lebensdauer 9 Tage.
Symptome in vita. 3 Tage lang bleibt das Thier scheinbar normal, dann wird es appetitlos, träge und miaut oft, als ob es Schmerzen hätte. Der Tod tritt unbeobachtet ein. Erbrechen im Ganzen nur 2 Mal; auffallender Durchfall gar nicht beobachtet.
Section. Thier stark abgemagert. — In der Bauchhöhle ein reichlicher Erguss von hellgelber Farbe. Alle Darmschlingen äusserlich durch Fibrinniederschläge rauh und durch Pseudomembranen theilweise verklebt. Dickdarm von aussen überall sehr stark geröthet und an einer Stelle in Perforation begriffen. Von innen ist der Mastdarm durchweg furchtbar geschwürig zerfressen und mit Blutungen durchsetzt. Nach oben zu nimmt der Process im Dickdarm etwas ab, reicht aber doch bis zur Bauhin'schen Klappe. — Dünndarm im Vergleich zum Dickdarm nur wenig verändert; nur an 3 Stellen kleine Geschwüre. Inhalt wässerig. — Magen normal.

Diese Versuche zeigen, dass man für den Handel ohne grosse Mühe ein Ricin darstellen kann, welches sich als in der charakterischen Weise wirkend erweist. Bei einiger Mühe wird es bald gelingen, den Aschengehalt desselben auf ein Minimum herabzudrücken. Dann wird man auch daran denken können, dasselbe einer quantitativen Analyse zu unterziehen.

Ueberblicken wir alle Thierversuche noch einmal, so fällt das schon früher betonte Schwanken der Intensität der Erscheinungen sehr auf. Es ist selbstverständlich, dass dasselbe bei Benutzung eines und desselben Präparates viel weniger stark ausgefallen sein würde, als es hier ausgefallen ist, wo absichtlich Präparate der verschiedensten Art benutzt wurden.

Hinsichtlich der Sectionsprotokolle vermisst man den mikroskopischen Detailbefund. Es würde jedoch den Rahmen einer Arbeit weit überschreiten, wenn ich auch noch zu jedem Versuche mit ana-

tomischen Veränderungen den mikroskopischen Befund hätte aufnehmen wollen. Es genüge, nochmals zu betonen, dass Prof. Kobert in der Darmschleimhaut die Gefässschlingen der Zotten mit in Verklebung begriffenen Blutkörperchen vollgepfropft fand, selbst wenn er die Untersuchung nicht nach dem spontanen Tode, sondern an vorher geschlachteten Thieren unter Beobachtung aller Vorsichtsmassregeln vornahm. Die Vermuthung, welche ich wohl anfangs hatte, dass immer alle grossen und kleinen Gefässe mit groben Gerinnseln vollgestopft sein würden, hat sich nicht bestätigt. Es genügt eben schon ein lockeres Haften der Blutkörperchen an einander, um die schwersten Circulationsstörungen im Darm wie wohl auch im Gehirn hervorzurufen. Weitere mikroskopische Arbeiten werden hier das nöthige Licht bringen. Mir genügt es, zu denselben den Anstoss gegeben zu haben.

D. Ueber das Ricin einiger anderer Euphorbiaceen.

Bei der nahen Verwandtschaft des Ricinus communis mit den anderen Ricinusarten, sowie mit Croton Tiglium, Hura crepitans, Jatropha Curcas, Hyaenanche globosa etc. in botanischer und toxikologischer Beziehung lag es nahe, auch letztere einer, wenn auch nur kurzen Untersuchung auf Ricin oder einen ähnlichen Stoff zu unterziehen. Freilich konnten eingehendere Untersuchungen nur mit Croton angestellt werden, weil die Menge der mir zur Disposition stehenden anderen Samen eine zu geringe war.

I. Versuche mit den Samen von anderen Ricinusarten.

Die zur Untersuchung gekommenen Sorten sind: 1. Ricinus sanguineus (Obermanni), 2. Ricinus africanus, 3. Ricinus guyanensis nanus, 4. Ricinus altissimus, 5. Ricinus communis major (Palma Christi), 6. Ricinus philippinensis, 7. Ricinus brasiliensis, 8. Ricinus borboniensis arboreus, 9. Ricinus spectabilis, 10. Ricinus jamaicensis.

Die Samen aller eben genannten Ricinusarten, welche von E. Benary in Erfurt frisch bezogen waren, wurden in gleicher, d. h. folgender Weise verarbeitet: Aus 20 g enthülster Samen wird mit Wasser eine Emulsion hergestellt und letztere durch Filtration vom Oele und anderen Beimengungen getrennt. Das wasserklare, schwach gelbliche, sauer reagirende Filtrat wird zum Theil einem Kaninchen per os gegeben. Ein anderer Theil wird auf Ricin verarbeitet und auf seine Blutkörperchen-coagulirende Eigenschaft untersucht. Ich muss wegen Raummangel es mir versagen, die Versuche im Einzelnen mitzutheilen. Es genüge, darüber summarisch Folgendes zu berichten. Die Einwirkung auf Blut wie auf lebende Kaninchen war

genau wie beim gewöhnlichen Ricin. Nach 10—36 Stunden starb jedes der Thiere, welche per os gefüttert waren, nach augenscheinlichem Kranksein, bestehend in Appetitlosigkeit, Apathie, Schwäche, zuweilen auch in Durchfall. — Die Autopsie constatirte für alle untersuchten Arten. die gleiche giftige Wirkung auf den Darm, die sich bei den angewandten grossen Dosen in hochgradiger hämorrhagischer Entzündung desselben manifestirte und immer Darmstücke von mehreren Metern, nicht selten sogar den ganzen Darm betraf, ja selbst den Magen.

II. Versuche mit den Samen von Croton Tiglium.

Der wirksame Bestandtheil der Crotonsamen resp. des Crotonöls ist ebenso wie der der Ricinussamen der Gegenstand vielfacher Untersuchungen gewesen. Eine ausführliche Wiedergabe der bezüglichen Literatur findet der Leser in der Dissertation E. von Hirschheydt's, welche in diesem Bändchen mit zum Abdruck kommen sollte, der grossen Ausdehnung meiner Arbeit wegen aber erst im folgenden Bändchen zum Abdruck wird kommen können. Dieser Autor kommt in seiner Arbeit zu dem Resultate, dass die Crotonölsäure allein der wirksame Bestandtheil des Crotonöls ist. Wenn ich auch weit davon entfernt bin, die Richtigkeit dieser seiner Schlussfolgerung zu bezweifeln, so ist damit noch nicht gesagt, dass in den Crotonsamen nicht auch ausserdem ein unserem Ricin ähnlicher Stoff enthalten sein könne.

Von dieser Vermuthung ausgehend, stellte ich die unten zu besprechenden Untersuchungen mit den Crotonsamen an, und zwar bediente ich mich derselben Methoden, mit Hülfe derer ich das Ricin dargestellt hatte. Um unnütze Wiederholungen zu vermeiden, werde ich daher nur die betreffenden Methoden nennen, wobei ich zugleich in Betreff der Details der Darstellung auf das im experimentellen Theil über die Darstellung des Ricins Gesagte verweise.

A) Wasserextraction und Fällung mit kohlensaurem Natron.

Es wurde hierbei gerade so verfahren, wie es auf S. 115 angegeben worden ist, so dass ich wegen aller Einzelheiten auf jene Angaben verweisen kann.

Versuche mit dem Filtrate.

Versuch 87.

Katze von 2300 g Gewicht.
Application subcutan.
Giftmenge pro Kilo 2,9 mg.
Lebensdauer 102 Stunden.
Erscheinungen in vita. Anfangs scheinbares Wohlbefinden, dann Appetitmangel, Erbrechen, Apathie, kein Durchfall. Applicationsstelle nicht schmerzhaft.

Section. Applicationsstelle unverändert. — Mesenterialdrüsen geschwellt, blutig infiltrirt. Der Darm, besonders der Dickdarm, erscheint an einigen Stellen stark von Gasen aufgetrieben, theilweise mit dunkelgelben Fäcalmassen von mittelweicher Consistenz gefüllt. Im Rectum und den benachbarten Theilen des Colon starke Füllung aller kleinen Gefässe; auch in den unteren Theilen des Dünndarms kleine hyperämische Stellen und einige Ecchymosen. — Die Blase ist ad maximum gefüllt mit trübem, flockigem, nicht eiweisshaltigem Urin. — Die übrigen Organe normal.

Versuch 88.

Hund von 3300 g Gewicht.
Application intravenös.
Menge der injicirten Flüssigkeit 8,5 cc.
Giftmenge pro Kilo 43,2 mg.
Lebensdauer 2 Stunden.

Das Aufgebundensein dauert 1½ Stunden, während welcher Zeit im Ganzen 18 Injectionen gemacht werden. Während der ganzen Dauer werden Puls- und Athemfrequenz controlirt. Die bei diesen Zählungen gewonnenen Werthe berechtigen mich zu dem Schlusse, dass der uns interessirende Körper keinen sofortigen Einfluss auf die Herzthätigkeit und die Respiration hat. — Eine halbe Stunde nach dem Losbinden stirbt das Thier unter Convulsionen, ohne vorher irgend welche bemerkenswerthen Krankheitserscheinungen gezeigt zu haben.

Section. Hyperämie des Magens und Darms. Viele Ecchymosen im Dünndarm von verschiedener Grösse.

Versuch mit dem Filterrückstand.

Versuch 89.

Katze von 1900 g Gewicht.
Application subcutan.
Giftmenge nicht bestimmt.
Lebensdauer 98 Stunden.
Erscheinungen in vita. Keine auffallenden.

Section. Röthung und Schwellung des Magens und Darms. An einzelnen Stellen Blutaustritte.

B) Extraction mit 10%iger NaCl-Lösung und Fällung durch Essigsäure und Ferrocyankalium.

Die Art des Verfahrens war ganz der auf S. 123 beschriebenen entsprechend.

Versuch 90.

Kaninchen von 1200 g Gewicht.
Application per os.

Giftmenge pro Kilo 16,2 mg.
Lebensdauer 36 Stunden.
Erscheinungen in vita. Schwäche, Appetitmangel, kein Durchfall. Zuletzt Somnolenz und Rasseln auf der Brust.
Section. Hämorrhagische Entzündung fast des ganzen Darmes.

Versuch 91.

Katze von 2300 g Gewicht.
Application subcutan.
Giftmenge pro Kilo 3,9 mg.
Lebensdauer 10 Stunden.
Section. Darmentzündung wie beim vorigen Versuch, nur viel schwächer ausgesprochen.

C) Extraction mit 10%iger NaCl-Lösung und Fällung durch Magnesiumsulfat.

Die Art des Verfahrens entsprach hier dem auf S. 128 beschriebenen.

Die Gesammtmenge der Lösung des Magnesiumsulfat-Niederschlags aus 20 g Samen beträgt 15 cc.

1 cc enthält 4,2 mg organische Substanz
und 5,7 „ Asche.

Die Lösung diente zu folgenden physiologischen Versuchen.

Versuch 92.

Katze von 1810 g Gewicht.
Application intravenös.
Giftmenge pro Kilo 1,6 mg.
Lebensdauer 36 Stunden.
Section. Hochgradige Schwellung und Extravasirung des ganzen Darms, dessen Schleimhaut gelockert und dunkelblauroth verfärbt ist.

Versuch 93.

Derselbe wurde gerade so angestellt wie der auf S. 88 beschriebene Blutversuch und ergibt das Resultat, dass der aus den Crotonsamen in der angegebenen Weise extrahirte Stoff schon bei einer Verdünnung von 1 : 40000 die dem Ricin eigenthümliche Wirkung auf defibrinirtes Blut zeigt.

Eine Wiederholung des Versuchs, wobei statt von Crotonsamen von Crotonpresskuchen ausgegangen wurde, ergab dasselbe Resultat.

Nach allen den eben angeführten Versuchen kann es für uns keinem Zweifel unterliegen, dass in den Crotonsamen, und zwar selbst in entölten, ein dem Ricin ähnlicher oder damit identischer Stoff enthalten ist; wenigstens erhalten wir einen bei derselben Darstellungsweise in chemischer und physiologischer Bezie-

hung dem Ricin sich vollkommen gleich oder doch mindestens sehr ähnlich verhaltenden Körper; nur scheint die Ausbeute geringer zu sein.

III. Versuch mit den Samen von Jatropha Curcas.

Die Samen von Jatropha Curcas, einer in Westindien einheimischen Euphorbiacee, auch als Semina Ricini majoris, Pulgueranüsse, Barbados seeds etc. im Handel bezeichnet, liefern das meist mit dem Crotonöl auf eine Stufe gestellte Curcasöl, dem sogar der Name Oleum infernale beigelegt wurde. Th. Husemann wies aber nach, dass dasselbe erst in einer Gabe von 15—20 Tropfen innerlich leicht purgirend und auf die Haut reizend wirkt. Die Samen selbst, zu 3—4 Stück genossen, bewirkten nur eine flüssige Stuhlentleerung. Orfila behauptet, dass die Samenschalen heftiger wirken als das aus den Samen gewonnene Oel; Husemann konnte weder durch Kauen derselben noch durch die aus ihnen dargestellte alkoholische Tinctur Reizung der Haut oder der Schleimhäute erzielen. Durch die Samen wurden mehrfache Vergiftungen beobachtet. So wurde in Dublin 1859 eine Massenvergiftung beobachtet, indem 139 Kinder, welche Curcassamen, die aus einem auf den Boden gefallenen und dadurch zerrissenen Sacke herausgefallen waren, genascht hatten, erkrankten. Russel berichtete in der Medic. Times and Gaz. 1864 über eine Massenvergiftung in Birmingham, bei der 33 Personen nach Genuss von je 4—50 Stück binnen 10 Minuten bis $2^1/_2$ Stunden erkrankten. Brennen im Halse, Auftreibung des Unterleibes, Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Schläfrigkeit, bei einzelnen Dysurie, bei einigen Mydriasis waren die beobachteten Krankheitserscheinungen. Alle Fälle gingen übrigens in Genesung aus. Ob der Presskuchen der Curcassamen irgend welche Wirkungen hat, wurde meines Wissens bisher nirgends beobachtet. Um so mehr Interesse dürfte der nachfolgende Versuch haben.

Versuch 94.

30 Stück enthülster Samen dieser Pflanze (= 10 g) werden mit Wasser und etwas Essigsäure zu einer Emulsion verrieben. Diese wird filtrirt, das Filtrat mit Ferrocyankalium versetzt. Der so entstehende Niederschlag wird in alkalischem Wasser gelöst, filtrirt und die Menge auf 10 cc gebracht. 2 cc, eingedunstet, liefern 19 mg organischer und 2 mg anorganischer Substanz. — 6 cc werden einer Katze von 3300 g Gewicht in die Fussvene eingespritzt, also pro Kilo 17,2 mg. Das Thier verliert danach den Appetit und, obwohl die Wunde gut heilt, stirbt es nach 7 Tagen, ohne Durchfall und Erbrechen gehabt zu haben.

Section. Der Magen und der Dünndarm in seinen obersten Partien in einer Ausdehnung von etwa 20 cm sind mit frischem, noch theilweise rothem Blute gefüllt, welches aus mehreren frischen Geschwüren stammt. Die Schleimhaut des Dünndarms ist sonst normal, die des Magens erscheint auf der Höhe der Falten stark geschwellt, gelockert und von dunkelrother Farbe.

Auch auf Blutkochsalzmischung wirkte die Lösung des Giftes in der Weise des Ricins, wenngleich weniger intensiv ein.

Somit scheint mir bewiesen, dass in den Samen vieler Species von Ricinus, in den Samen von Croton Tiglium und von Jatropha Curcas giftige Eiweisskörper vorhanden sind, welche sich sehr ähneln, vielleicht sogar identisch sind und zu den Fermenten gerechnet werden müssen. Ob sie wie die meisten Fermente Spaltungen ausführen, kann zur Zeit noch nicht gesagt werden, und dies ist ein Einwand, welchen man gegen die Fermentnatur derselben sicher vorbringen wird. Ich erlaube mir jedoch daran zu erinnern, dass auch bei einigen anderen Fermenten die genauere Kenntniss der von ihnen bewirkten Spaltungen noch sehr im Argen liegt.

Indem ich damit meine Arbeit schliesse, kann ich nicht umhin, auf die furchtbaren sanitären Gefahren hinzuweisen, welche den Ländern, wo Ricinusölfabriken existiren, wie Russland, Italien und Guatemala, aus den Bergen von Ricinuspresskuchen erwachsen, die täglich producirt und fast unbeachtet gelassen werden. Wenn sie auch in der That meist zur Düngung oder als Feuerungsmaterial verwandt werden und somit unschädlich bleiben, so kann es doch der Pharmakolog nicht ruhig mit ansehen, dass ein Gift, welches stärker wirkt als Arsenik, dabei absolut geschmacklos ist und von keinem Gerichtschemiker der Welt in der Leiche nachgewiesen werden kann, jedermann spottbillig zugängig ist. Hier muss vielmehr die Medicinalpolizei Abhülfe schaffen und Ricinusölfabriken nur unter der Bedingung concessioniren, dass sie die Presskuchen sofort nach der Herausnahme aus der Presse mit Wasser verrührt und kocht oder sie verbrennt. Eine Abgabe im nicht entgifteten Zustande ist auf keinen Fall zu gestatten. Für Russland, wo die Anzahl der Ricinusölfabriken im Zunehmen [1]) begriffen ist, ist ein derartiges Gesetz auf Antrag Prof. Kobert's bereits in Vorbereitung. Möchten andere Länder bald dasselbe thun!

Ob eine therapeutische Verwerthung des Ricins, z. B. in Form einer damit getränkten Watte äusserlich als Hämostaticum, rationell ist, wage ich nicht zu entscheiden. Dass bei manchen Völkern Ricin, resp. ricinhaltige Präparate in der That äusserlich verwendet werden, ist nicht zweifelhaft, wenigstens berichtet G. Nachtigal [2]), dass man in Fezzan allgemein Papeln und Pusteln mit einer Salbe resp. Paste aus den gepulverten Ricinussamen behandelt, in welcher neben dem Ricinusöl auch das Ricin mit zur Wirkung gelangen dürfte. Dass man bei derartigen therapeutischen Versuchen zunächst vorsichtig verfahren muss, ist bei der starken Wirkung des Ricins selbstverständlich.

Die Ricinussamen oder gar die Presskuchen innerlich als Abführmittel zu verwenden, muss durchaus widerrathen werden. In

---

[1]) Th. Stokowetzki, Versuch der Cultur von Ricinuspflanzen in Podolien. Pharmac. Zeitschr. f. Russland Jahrg. 28, 1889, p. 421.

[2]) Sahara und Sudan. Bd. 1, Berlin 1879, p. 140.

civilisirten Ländern ist diese Anwendungsmethode in der That auch bereits fast ganz verschwunden. Nur in Persien scheint dieselbe noch an der Tagesordnung zu sein, was sich wohl dadurch erklären lässt, dass die Pharmakotherapie dieses Landes noch auf einem mittelalterlichen Standpunkte steht. Zu welchen furchtbaren Kuren dort unter Umständen die armen Patienten verdammt werden, erscheint kaum glaublich. Berichtet doch der zuverlässigste Autor über persische Medicin, Jacob Eduard Polak[1]), dass ein dort lebender Europäer eine Emulsion aus fünfzig Stück Ricinussamen einnahm, danach die heftigsten Cholerasymptome bekam und nur mit genauer Noth dem Tode entging. Gewissermassen zur Entschuldigung der Anwendung der Samenemulsion setzt Polak hinzu, dass das Ricinusöl dort heiss gepresst werde und dadurch sehr an purgirender Kraft verliere, so dass es wenigstens in einer Dose von 45,0 g genommen werden müsse. Ich würde obigen Fall meiner S. 104—111 gegebenen Vergiftungscasuistik eingereiht haben, wenn ich nicht erst in letzter Stunde Gelegenheit bekommen hätte, das genannte, in Dorpat nicht zugängige Buch einzusehen.

Ich bin weit davon entfernt, behaupten zu wollen, dass ich durch vorliegende Arbeit die Frage der Ricinusvergiftung gelöst habe; so viel aber glaube ich doch wohl sagen zu können, dass ich zur definitiven Lösung derselben Material beigeschafft und einige neue Gesichtspunkte aufgestellt habe. Theils die Kostspieligkeit der Versuche, theils Mangel an Zeit verhindern mich, die sich im Laufe der Arbeit bietenden neuen Fragen, z. B. nach der Verbreitung des Ricins bei den Euphorbiaceen, selbst zu lösen; aber auch schon zu neuen Fragen Anregung gegeben zu haben, ist ein gewisses Verdienst!

Jedenfalls kann ich wohl verlangen, dass diejenigen, welche über meine Arbeit ein absprechendes Urtheil fällen werden, dasselbe durch eigene Versuche begründen. Prof. Kobert hat dadurch, dass er das Ricin in den Handel bringen liess, solche Versuche ja bequem genug gemacht.

Nachschrift des Herausgebers.

Es war eigentlich geplant, in diesem Bändchen auch noch eine Arbeit über Crotonöl abzudrucken, und ist deshalb im Text mehrfach darauf verwiesen worden. Da der zur Verfügung stehende Raum jedoch bereits verbraucht und eine Erweiterung des Buches aus buchhändlerischen Gründen unthunlich ist, so muss dieser Abdruck hier unterbleiben.

[1]) Persien, Das Land und seine Bewohner. Ethnographische Schilderungen. Leipzig, Brockhaus 1865, Bd. 2, p. 220,



ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

DORPAT.

HERAUSGEGEBEN

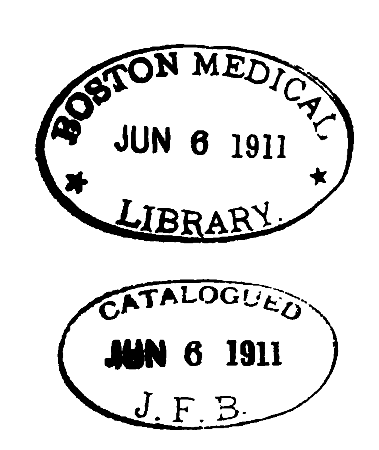
VON

PROF. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

IV.

MIT EINER TAFEL IN FARBENDRUCK.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1890.



Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

DEM UM DAS PHARMAKOLOGISCHE INSTITUT ZU DORPAT
SO HOCHVERDIENTEN

PROFESSOR EMERITUS

FRIEDRICH BIDDER

IN INNIGER VEREHRUNG GEWIDMET

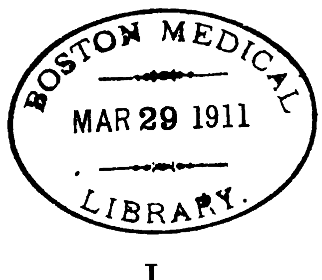
VOM

HERAUSGEBER.

Inhaltsverzeichniss.

Seite

III. Ueber Condurangin von Georg Jukna.



I.

Ueber die anatomischen Veränderungen bei chronischer Sphacelinvergiftung.

Vorläufige Mittheilung

von

A. Grünfeld aus Kischinew,
Assistenten des Instituts.

(Mit einer farbigen Tafel.)

Prof. v. Recklinghausen sagt in seinem Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung [1]) im Capitel über Gangrän, die durch hyaline Thrombose der Arteriolen und Capillaren hervorgerufen ist, Folgendes: „Dieselben hyalinen Thrombosen der Arterienästchen konnte ich bei beginnenden Nekrosen, welche an den Kämmen und Zungenspitzen der Hähne mittelst der Darreichung von Mutterkornpräparaten durch Herrn Kobert im pharmakologischen Institut zu Strassburg hervorgebracht worden waren, nachweisen. Innerhalb der dunkelblau gewordenen und oberflächlich eingetrockneten spitzigen Zacken des Hahnenkammes, deren Epithelüberzug sich fast in ganzer Länge spontan abgelöst hatte, enthielt die axial verlaufende Arterie ein ganz hyalines, nur von Vacuolen durchsetztes, lebhaft rosarothes Gerinnsel, welches an einzelnen Stellen das Lumen vollständig ausfüllte, meistens aber eine dünnere oder dickere Auflagerung auf der Arterienwandung bildete und oft nur noch einen ganz engen Kanal einschloss, sich indess überall von den anstossenden Säulen der gut erhaltenen Blutkörperchen scharf unterschied und abgrenzte. Die hyalinen Auflagerungen liessen sich wohl in die Arterienverästelungen, niemals aber in die strotzend mit rothen Blutkörperchen gefüllten Capillaren oder in die Venen hinein verfolgen. . . . Diese Befunde sprechen gewiss dafür, dass durch die Secalevergiftung in den Arteriolen der äussersten Theile des Hahnenkammes heftige und andauernde Contractionen eingetreten waren, und dass während der

[1]) Stuttgart, Enke, 1883, p. 349.

letzteren die hyaline Thrombose gebildet wurde, um ihrerseits dann die Blutzufuhr dauernd zu vermindern oder gänzlich abzuschneiden und die Gangrän einzuleiten."

Ende des vorigen Jahres, nachdem eine das Mutterkorn betreffende Arbeit von mir[1]) schon abgeschlossen war, erschien eine umfangreiche Schrift über Mutterkorn von Dr. Krysinski[2]). Diese Schrift wurde auf Veranlassung Prof. Kobert's in unserem Institute begonnen, aber an anderer Stelle beendigt.

Im letzten Capitel derselben, betitelt: „Eigene pathologische Untersuchungen", und zwar bei der Zusammenstellung und Besprechung der gewonnenen Resultate[3]), sagt Krysinski u. a.: „Sowohl in den Kämmen der 6 von mir vergifteten Thiere[4]), wie in den 22 anderen Kämmen, welche von Hähnen stammen, die Prof. Kobert in Strassburg mit Mutterkorn vergiftete, konnte ich weder Thrombose der Gefässe noch eine Degeneration des Gewebes auffinden, die im Sinne einer beginnenden Gangrän zu deuten wäre."

Diese zwei so einander widersprechende Resultate, zu denen v. Recklinghausen und Krysinski bei der mikroskopischen Untersuchung der Kämme von mit Mutterkorn vergifteten Hähnen kamen, veranlassten mich, eine mikroskopische Untersuchung der von mir aufgehobenen Hahnenkämme meiner Rückenmarksthiere anzustellen, über welche aus später zu erwähnendem Grunde jetzt nur eine vorläufige Mittheilung gemacht wird.

Die zur mikroskopischen Untersuchung verwandten Kämme stammen von 8 Hähnen, die mit sphacelinsäurehaltigem Mutterkorn oder daraus dargestellten Präparaten (Extractum sphacelinicum und Acidum sphacelinicum) chronisch[5]) vergiftet worden waren.

Aus den angestellten Versuchen konnte, ganz in Uebereinstimmung mit den Angaben Kobert's[6]) constatirt werden, dass die häufigste Erscheinung der chronischen Vergiftung der Hähne zuerst in Dunkelviolettwerden und dann Schwarzwerden des Kammes und auch der Bartlappen bestand. Dieses Bild verschwand anfangs sehr oft wieder; wenn die Darreichung des Giftes aber fortdauerte, so blieben die Kammspitzen schliesslich dauernd schwarz und trockneten ein. Dieser Vorgang der Eintrocknung trat ausser am Kamm und den Bartlappen, wie in mehreren Fällen zu sehen war, auch an der Zungenspitze auf. In einigen Fällen kam es sogar zur Abstossung von Stücken der Zunge. Diese Theile waren aber niemals schwarz gefärbt, sondern weisslich.

Die Kämme wurden in einzelne frontal geschnittene Stücke zerlegt und sofort in Alkohol gebracht. Schon makroskopisch zeigten dieselben noch im Alkohol an der äusseren Fläche wie auch an den

---

[1]) Ueber die Wirkung des Mutterkorns und deren Bestandtheile auf das Rückenmark der Thiere. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, red. von Westphal, Bd. 21, 1889, Heft 2.

[2]) Pathologische und kritische Beiträge zur Mutterkornfrage. Jena, Fischer, 1888, p. 274, gr. 8°.

[3]) p. 248.

[4]) Diese Vergiftungen dauerten 9 Stunden bis 14 Tage.

[5]) Die Vergiftung dauerte 26 bis 116 Tage.

[6]) Ueber die Bestandtheile und Wirkungen des Mutterkorns. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1884, p. 16.



Spitzen eine dunkelviolette bis schwarze Verfärbung. An den Spitzen nahm die schwarze Stelle 2—3 mm ein und fühlte sich steinhart an.

Diese Veränderungen an den Kämmen können nicht zufällige gewesen sein; sie können auch nicht etwa nur auf unbedeutende Störungen der Circulation bezogen werden, sondern sie müssen als echt gangränöse betrachtet werden, ganz wie Kobert dies schon 1884 für seine Hähne ausgesprochen hat. Bei dieser Uebereinstimmung des makroskopischen Befundes liess sich von der mikroskopischen Untersuchung der von v. Recklinghausen oben geschilderte Befund mit ziemlicher Sicherheit erwarten. Da ich jedoch in meiner oben citirten Arbeit mir nur die Aufgabe gestellt hatte, die mikroskopische Untersuchung des Rückenmarks der mit Mutterkorn vergifteten Thiere auszuführen, so ging ich damals auf eine nähere Betrachtung der schon makroskopisch so deutlich erschienenen Veränderungen der Kämme und mancher anderen Organe zunächst nicht ein, sondern bin erst jetzt im Begriffe dies nachzuholen.

Zur Einbettung der in Alkohol gehärteten Präparate bediente ich mich des Collodiums und Paraffins[1]). Aus den so eingebetteten Stücken wurden vermittelst des Mikrotoms Schnitte, die eine Dicke von 15—25 μ hatten, angefertigt.

Zur Färbung benutzte ich Böhmer'sches Hämatoxylin, Alauncarmin und Pikrocarmin.

Zur Aufhellung wurde Ol. Origani Cretici gebraucht, worauf die Schnitte in Canadabalsam eingeschlossen wurden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten sämmtliche Präparate fast ein und dieselbe Veränderung. Daher kann man die folgende Beschreibung auf alle Kämme beziehen. Ich bemerke dabei, dass ich in dieser vorläufigen Mittheilung auf andere Organe nicht eingehe und auch hinsichtlich der Kämme nur das Hauptsächlichste anführe, da ich meine Versuche an Thieren noch fortsetze. Das schliessliche Resultat wird in diesen Arbeiten dann seiner Zeit in extenso mitgetheilt werden.

Es soll hier einstweilen nur constatirt werden, dass sowohl im Gewebe als in den Gefässen, und zwar im Lumen sowie an den Wandungen derselben stark ausgesprochene Veränderungen wahrzunehmen sind.

Das Grundgewebe des Kammes sowohl als die Arteriolen und der Inhalt derselben zeigen eine deutlich ausgesprochene hyalin[2]) erscheinende Degeneration. Die Figuren 1 und 2 (Seibert'sches Mikroskop Obj. V, Ocular I, $^{305}/_{1}$) der beiliegenden Tafel sind nach einem meiner Präparate (Pikrocarminfärbung) vom Herrn Prof. W. Zopf in Halle gezeichnet. Das Präparat stammt von einem Hahn, der während 77 Tagen 50 g Extract. sphacelinicum „Kobert" und 4,15 g Acidum sphacelinicum „Gehe" bekommen hatte.

Die Gefässwandungen erscheinen verdickt und zeigen zwischen Intima und Adventitia einen hyalinen Glanz (Fig. 1 und 2 zwischen

[1]) Für die Paraffinmethode bitte ich Herrn Prof. v. Kennel meinen aufrichtigsten Dank entgegenzunehmen.

[2]) Das Wort „hyalin" ist hier im Sinne Recklinghausen's gemeint.





a und b), während vom normalen Bau der Wand nur noch eine Streifung in circulärer Richtung wahrzunehmen ist. Das Lumen der genannten Gefässe ist von einem nicht etwa agonischen Thrombus erfüllt, der in einem Gefässe der Intima ansitzt (Fig. 1), in einem anderen von derselben getrennt ist (Fig. 2 bei d).

Der Thrombus selbst besteht zum Theil aus gut erhaltenen Blutkörperchen (Fig. 1 und 2 c); zum Theil aber zeigt er an verschiedenen Stellen sehr deutlich hyalin erscheinende Degeneration in verschiedenen Graden. Diese scheinbar oder wirklich hyalinen Massen liegen entweder am Rande des Thrombus, ganz nahe der Intima an, von derselben nur durch eine Reihe von Blutkörperchen getrennt (Fig. 1 e und f, Fig. 2 c), oder im Inneren des Thrombus (Fig. 2 f) ohne Zusammenhang mit den hyalinen Massen in der Peripherie.

Es wird meine Aufgabe sein, alle Tinctionsmethoden und Hülfsmittel der Untersuchung anzuwenden, um festzustellen, ob obige Massen, selbst wenn man die Thiere bei noch scheinbar völliger Euphorie tödtet, schon in jeder Beziehung dem v. Recklinghausen'schen Hyalin entsprechen oder nicht. So viel aber kann ich schon jetzt sicher behaupten, dass die beschriebenen Präparate auf keinen Fall als normal zu bezeichnen sind. Dass Krysinski in den von Kobert erhaltenen Kämmen nichts Pathologisches fand, ist wohl dadurch zu erklären, dass die schon makroskopisch charakteristischen Stücke von v. Recklinghausen und Kobert schon in Strassburg herausgenommen worden waren.

Dass Krysinski auch in seinen eigenen Präparaten nichts Pathologisches fand, kann man dadurch erklären, dass die Vergiftung der Hähne, wie oben angegeben ist, eine zu acute war.

Vorliegende Untersuchung ist unter Leitung meines Chefs, Herrn Prof. Kobert, ausgeführt worden.

Meinen ganz besonderen Dank bitte ich Herrn Prof. W. Zopf in Halle für die Liebenswürdigkeit, die Zeichnungen ausgeführt zu haben, entgegennehmen zu wollen. Es kam mir nämlich darauf an, die Zeichnung durch einen des mikroskopischen Sehens und mikroskopischen Zeichnens möglichst kundigen, der pathologischen Anatomie und namentlich der Hyalinfrage aber unkundigen Forscher ausführen zu lassen. Nur so durfte ich erwarten, dass das Bild bei der Schwierigkeit der Darstellung des Hyalins sachgemäss und doch ohne Voreingenommenheit ausgeführt werden würde. Ich glaube, dass ich dies durch Benutzung des Herrn Prof. Zopf vollkommener erreicht habe, als ich selbst es gekonnt hätte.

II.

Ueber die Crotonolsäure R. Buchheim's.

Von

Ernst v. Hirschheydt aus Livland.

Mit Zusätzen des Herausgebers.

Nachstehendes ist die vermehrte und verbesserte zweite Auflage einer im November 1886 erschienenen Inaugural-Dissertation. Die Gründe, aus denen der Herausgeber sich veranlasst sieht, diese Schrift nach mehr als 3 Jahren in den Arbeiten des Instituts erscheinen zu lassen, sind folgende.

1. Die der jetzigen Publication zu Grunde liegenden massgebenden Versuche stammen zum Theil erst aus den letzten zwei Jahren.

2. Dadurch, dass auf Veranlassung des Herausgebers die Crotonolsäure neuerdings Handelsartikel geworden ist, hat die Hirschheydt'sche Arbeit ein erhöhtes Interesse bekommen und wurde mehrfach vom Auslande aus verlangt.

3. Die im vorigen Bändchen dieser Arbeiten mitgetheilten Versuche über Ricinolsäure (S. 56) und über das Crotonsamen-Ricin (S. 146) machten eine nochmalige Besprechung der Crotonölfrage sehr wünschenswerth.

4. Die in den letzten Jahren erschienenen Arbeiten über die eiterungserregende Wirkung des Crotonöls machten ein genaueres Eingehen gerade auf diesen Punkt zum Bedürfniss.

Somit kann die nachstehende Publication keineswegs als veraltet oder unzeitgemäss betrachtet werden. Sämmtliche Veränderungen derselben gegenüber der Dissertation stammen vom Herausgeber her, da Herr Dr. v. Hirschheydt schon längst eine ausgedehnte Praxis als Arzt sich in Riga sich begründet hat und zu der Umarbeitung weder Lust noch Zeit haben dürfte.

I. Historisches über die Stammpflanze und ihre Bestandtheile.

Die zu den Euphorbiaceae gehörige Gattung Croton, über deren Namen ich auf das in diesen Arbeiten Bd. 3, S. 60 Gesagte verweise, umfasst etwa 8 genauer bekannte Species, von denen jedoch nur 2 für uns Interesse haben, nämlich Croton Tiglium L. s. Tiglium officinale Klotzsch und Croton Pavana Hamilton. Letztere, im nordwestlichen Bengalen und in Hinterindien heimische baumartige Pflanze stimmt in ihren pharmakologischen Eigenschaften so genau mit der erstgenannten überein, dass wir die in beiden enthaltenen wirksamen Principien wohl als identisch betrachten dürfen. Wir werden im Nachstehenden daher nur von der viel genauer untersuchten ersten Species reden. Die übrigen Species scheinen ganz andere active Substanzen zu enthalten und bedürfen noch sehr einer eingehenden Untersuchung.

Croton Tiglium[1]) ist ein kleiner, im südlichen Ostindien, Malabar, Cochinchina, den Molukken und Amboina einheimischer, aber auch in Ostindien, Ceylon, China, auf den Sundainseln, den Philippinen und Mauritius cultivirter Strauch. Die Frucht desselben ist eine 2 cm lange und 1,7 cm dicke Kapsel von elliptischer Form und blassbräunlicher, zerbrechlicher Schale. Die zu je 3 in der Frucht eingeschlossenen Samen sind als *Semen Crotonis* s. *Grana Tiglii* s. *Tiglia* s. *Tilli* s. *Cataputiae minores,* französisch als *Graines* ou *Semences de Tilly* ou *de Moluques*, *petits pignons d'Inde,* deutsch als *Granatill* oder *Purgirkörner* bezeichnet worden. Sie besitzen die Grösse und Gestalt der Ricinussamen, sehen aber viel weniger schön, nämlich schmutzig graubraun bis hellbraun aus.

Die Samenschale ist dünn, spröde und zerbrechlich; der von einer dünnhäutigen, geaderten inneren Samenhaut umschlossene derbe Same ist weisslich, im Alter bräunlich oder fast ganz geschwunden, im Querschnitt ölig-fettglänzend. In den Zellen des Endosperms und der Cotyledonen finden sich reichlich Aleuronkörner von der gleichen Gestalt wie bei Ricinus, mit deutlichem Globoid und Krystalloid. Die Schalen betragen nach Flückiger 31,6 % des Samens, der Kern 68,4 %.

Die Schale ist geruchlos, geschmacklos und ungiftig. Der Geschmack des Kerns ist anfangs milde, ölig, wird aber bald kratzend und sehr lange anhaltend brennend. Die späteren Wirkungen des Kernessens sind hochgradig giftige.

Auch das weisse Holz des Stammes, *Lignum Pavanae* seu *Panavae* seu *moluccanum*, schmeckt scharf brennend und wirkt giftig. Die ersten Nachrichten darüber gab 1561 Christoph d'Acosta; sie finden sich in den gesammelten Werken von Clusius[2]).

---

[1]) Die älteren Synonyma von Croton Tiglium siehe bei Gustavus Leopoldus Cruse, De olei Crotonis Tiglii oleo. Dissert. inaug. medica. Berolini 1825, p. 8.

[2]) Caroli Clusii, Atrebatis exoticorum libri decem. Ex officina Plantiniana Raphelengii 1605, p. 277.

Ebenso enthalten die Blätter und die Wurzel giftige, in der Heimath der Pflanze theilweise arzneilich verwendete Substanzen. Die Wurzel wurde 1632 in zwei Briefen von Artus Gisellius, welche Rumph uns aufbewahrt hat, sehr gepriesen und zu therapeutischen Zwecken aus Amboina nach Europa geschickt.

Arzneiliche Bedeutung in Europa haben von den Theilen der Pflanze nur die Samen erlangt, und auch diese sind heutzutage in Deutschland nur noch in der Veterinärpraxis im Gebrauch, da sie durch das in ihnen enthaltene Ricin in ganz uncontrollirbarer Weise giftig wirken. Ich verweise in dieser Beziehung auf die Ausführungen von Stillmark[1]). Alle Wirkungen, die man haben will, kann man in bequemster Weise erzielen durch das aus den Samen durch Extraction oder Pressung gewinnbare fette Oel. Die Ausbeute beträgt 50—60 % der Samen. Seine Hauptwirkung ist eine stark drastische, und davon soll die ganze Pflanze den Namen Tiglium erhalten haben, denn ὁ τῖλος bedeutet „Diarrhöe". So unwahrscheinlich diese Ableitung auch ist, so wird sie doch von G. C. Wittstein[2]) und von Tschirch[3]) vertreten. Bernhard Langkavel in seiner „Botanik der späteren Griechen" (Berlin 1866) führt weder Croton noch einen mit τῖλος zusammenhängenden Pflanzennamen auf, sondern nur τῖλις, womit aber Trigonella foenum graecum L. gemeint ist.

Die Geschichte der arzneilichen Verwendung von Croton Tiglium reicht mindestens ein Jahrtausend zurück. So sagt z. B. W. Dymock[4]): „Es scheint in Indien immer üblich gewesen zu sein, Crotonsamen arzneilich zu verwenden." Er nennt sie *Jamálgota, Jaypal, Nerválam.* Ainslie[5]) identificirt sie mit einem der Mittel des Serapion; Ibn Sina nennt sie *Dand, Hab-es-salátin, Hab-i-Khatai* (d. h. Samen aus Kathay). Unter dem Namen *Dand* oder *Dend* ist Croton Tiglium noch jetzt in Persien bekannt. Die Samen, welche bei den Arabern als *Habb esselatin* oder *Habb el muluk* noch jetzt ein sehr beliebtes Mittel sind, kamen nach F. L. Stumpf[6]) im 16. Jahrhundert aus Ostindien durch Vermittlung der Holländer nach Europa. Christoph d'Acosta[7]) beschrieb sie 1578 als *Pini nuclei moluccani,* sodann Rheede[8]), Simon Paullus[9]), Johann Ray[10]), Caspar Bauhin[11]), Paul Her-

[1]) Diese Institutsarbeiten Bd. 3, p. 146.

[2]) Etymologisch-botanisches Handwörterbuch, II. Aufl., Erlangen 1856.

[3]) Realencyklopädie der Pharmacie, Bd. 3, 1887, p. 320.

[4]) The vegetable Materia medica of Western India, II. edit., 1885, p. 684.

[5]) Materia medica of Hindostan and artisan's and agriculturist's nomenclature, being in the English, Tamool, Duckhanie, Hindostanie, Telingoo, Arabic, Persian, Sanscrit and latin languages. Madras 1813. II. edit. ibid. 1887.

[6]) Systematisches Handbuch der Arzneimittellehre, Bd. 2, 1855, p. 218.

[7]) Ich selbst habe nur die oben citirte Schrift gelesen, welche bei Clusius (1605) abgedruckt ist und wo der Autor Christophorus a Costa heisst. Die Notiz über die Samen befindet sich auf S. 292 und besagt, dass die Inder die Samen als Abführmittel bei Harnverhaltung und Ischias häufig gebrauchen. Das Holz hatte Costa, wie gesagt, schon 1561 kennen gelernt.

[8]) Hortus indicus Malabaricus. Amstelodami 1678, tom. 2, p. 61, Fig. 33.

[9]) Quadripartitum botanicum, Argentorati 1667, p. 548: Est etiam quaedam Ricini indici semiuis species, quam practici Grana Tilli (granadilla vero Monardi est flos passionalis seu Clematis trifolia flore roseo clavato Bauhini) appellant, cujus unum itemque alterum granum pulveratum hydropicis iidem exhibent.

[10]) Johannis Raii, Historia plantarum, Londini 1688, 1, p. 167; 2, p. 1803 et 1755; 3, p. 112 et 666.

[11]) Pinax theatri botanici, Basileae 1671, p. 492: Pinus indica nucleo pur-

mann[1]) und Rumph[2]). Der Name *Cataputiae minores* findet sich zuerst bei Caspar Commelyn (1667—1731). Seit dieser Zeit ist auch der Name *Grana Tiglii* s. *Tilli* nachweisbar, der mithin mit dem klassischen Alterthum nichts zu thun haben kann.

Wer zuerst das Oel als solches angewandt und in den Handel gebracht hat, ist unbekannt, doch scheint der Gebrauch desselben ebenfalls aus Indien zu uns gekommen zu sein, denn dort waren die Wirkungen des Oeles längst vor der Einführung desselben in den Arzneischatz bekannt. Peter Borellus[3]) beschreibt das Oel im Jahre 1657 und rühmt die prompte Wirkung zweier Tropfen desselben, das von einigen sogar in der Art angewandt werde, dass sie nur durch Einreiben desselben in die Haut Abführwirkung erzielten. Weiterhin führt der schon genannte Paul Hermann im Jahre 1710 aus, dass die hauptsächlichsten Kräfte der Crotonsamen in den Cotyledonen und dem ausgepressten Oele zu suchen seien, von welchem ein Gran in Ricinusöl gegeben, für den stärksten Mann als Abführmittel ausreichend sei. In seinem Apparatus medicaminum vom Jahre 1787 vertheidigt Murray den Geoffroy gegenüber Lewis, der eine Drachme Crotonöl als Einzelgabe geben will, während ersterer einen Tropfen als Maximum proponirt[4]). Nach ihm enthalten alle Theile der Pflanze denselben purgirenden Stoff, das Holz, die Früchte, die Blätter, die Samen und ihre Schalen; Oel in die Nabelgegend gerieben wirke abführend; schon der Geruch des Crotonöls, resp. eines dasselbe enthaltenden Purgirapfels, *Pomum regium catharticum*, habe die gleiche Wirkung.

Die Poma cathartica wurden in der Weise bereitet, dass man eine genügende Menge Oel auf eine Citrone oder Pomeranze träufelte, oder diese Früchte in Crotonöl Wochen hindurch liegen liess. Nach Rumph verordneten indische Aerzte das aus den Samen gepresste Oel zu einem Tropfen in Canarienwein. Cohausen machte, wie im Apparatus medicaminum von Murray berichtet wird, mit Erfolg gekrönte Bandwurmkuren mit Crotonöl um die Mitte des vorigen Jahrhunderts. Während so augenscheinlich der Gebrauch des Crotonöls im 17. und 18. Jahrhundert recht verbreitet war, gibt Murray zu Ende des 18. Jahrhunderts an, das Mittel sei in Vergessenheit gerathen. Englische Aerzte, unter denen ich den schon erwähnten W. Ainslie (1813) sowie Conwell (1819) nenne, lernten es dann von Neuem in Ostindien wieder kennen, und als Short dasselbe von Ostindien nach Europa brachte und sich den Alleinverkauf des Mittels durch ein Patent gesichert hatte, fand es von England aus in den zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts neue Verbreitung.

---

gante; Pinei nuclei Malucani Acostae et Monardi: Pinei nuclei cathartici Lugd.; Pinea purgativa Cast.; Pinei nuclei indici Fragoso. Ueber das Holz siehe ebenda p. 393.

[1]) Pauli Hermanni, Cynosura materiae medicae. Argentorati 1726, p. 239 et 338.

[2]) Rumphii, Herbarium Amboinense. Amstelodami 1750, tom. quartus, p. 98, tab. 42.

[3]) Histor. et observ. medico-physic. Paris 1657, cent. 4, observatio 1 (nach anderen Citaten observatio 19); mir nicht zugängig.

[4]) Murray, Apparatus medicaminum T. 4, 1787, p. 150.

Von der Literatur aus den 20—30er Jahren dieses Jahrhunderts kann ich hier nicht ausführlich reden; ich begnüge mich zu verweisen auf Henry Perry[1]), John Gordon Smith[2]), W. T. Iliff[3]), H. W. Carter[4]), John Frost[5]), A. Tavernier[6]), Leo Vita Finzi[7]), Jos. Schneider[8]), Francesco Tantini[9]), A. Buchner[10]), W. E. E. Conwell[11]), J. C. W. Wendt[12]), F. S. Zeitner[13]), K. Wenzel[14]), Mich. John Short[15]), der oben schon genannt wurde, auf Landsberg[16]), Joh. Jac. Georg Lund[17]), M. Joret[18]), Henricus Bamberger[19]), N. Albrecht[20]) und C. F. Albrecht[21]). Ein eingehenderes Studium dieser Schriften, die mir leider nicht zugängig waren, dürfte historisch nicht ohne Interesse sein; für die im Nachstehenden folgenden Untersuchungen können sie jedoch wohl übergangen werden.

---

1) London medical Repository T. **16**, 1821, p. 374 and 451.
2) Ibidem T. **17**, 1822, p. 8.
3) Ibidem T. **17**, 1822, p. 16.
4) Ibidem T. **17**, 1822, p. 89.
5) Ibidem T. **17**, 1822, p. 461.
6) Nouvelle Bibliothèque méd. T. **9**, p. 198.
7) Dissert. inaug. de medicis virtutibus, quibus gaudet Croton Tiglium ejusque praecipue oleum. Paduae 1823.
8) Ueber Systemsucht unter den Aerzten nebst einem Anhange über Arrowroot und über das Crotonöl. Fulda 1823.
9) Annali universali di Medicina, vol. **26**, 1823, p. 204.
10) Buchner's Repertorium der Pharmacie, Bd. **16**, 1823, p. 302.
11) Recherches sur les propriétés médicinales et l'emploi en médecine de l'huile de Croton Tiglium. Thèse de Paris 1824; cf. Froriep's Notizen 1824, Bd. **7**, p. 7.
12) Geschichtliche und chemische Beiträge zur Kunde von einzelnen Arzneimitteln aus dem Geschlecht der Euphorbien. Hufeland's Journal der pract. Heilkunde Bd. **60**, 1825, p. 3.
13) Dissertatio sistens analysin chemicam atque usum seminis Crotonis Tiglii. Kiliae 1827.
14) Die Heilkräfte des Wasserfenchelsamens und die wurmwidrigen Eigenschaften des Crotonöls. Erlangen 1828.
15) Practical remarks on the nature and effects of expressed oil of the Croton Tiglium, with cases illustrative of its efficacy in the cure of diseases. London 1830. Vgl. Behrend und Moldenhawer, Neueste medic.-chirurg. Journalistik des Auslandes 1830, Sept., p. 375.
16) Pharmacographia Euphorbiacearum. Dissert. inaug. Berolini 1831; vgl. Horn's Arch. für med. Erfahrungen. Berlin 1831, p. 565.
17) Dissertat. inaug. de oleo Crotonis. Halae 1831.
18) Recherches thérapeutiques sur l'emploi de l'huile de Croton Tiglium. Thèse de Paris 1833; vgl. Arch. gén. de Méd., II. sér., 1833, p. 524.
19) Dissert. inaug. de olei Crotonis externe adhibiti efficacia. Berolini 1833.
20) Inauguralabhandlung über die Anwendung des Crotonöls. Würzburg 1834.
21) Einige Beiträge zur genaueren Kenntniss der Anwendung des Crotonöls. Inaug.-Dissert. Leipzig 1834.

II. Chemischer Theil.

I. Theorien über den wirksamen Bestandtheil im Crotonöl bis Buchheim.

Die ursprüngliche Ansicht, der wirksame Bestandtheil des Crotonöls werde durch *eine flüchtige Säure* gebildet, stammt aus den ersten Decennien dieses Jahrhunderts. Pelletier[1]) und Caventou[2]) veröffentlichten nämlich im Jahre 1818 Untersuchungen über die sogen. Purgirnuss (Jatropha curcas). Nach Strumpf[3]) hatten sie dabei Crotonsamen in den Händen und beschrieben sie irrthümlicher Weise als Purgirnüsse. Die von ihnen gefundene flüchtige Säure nannten sie *Jatrophasäure*. Als bald darauf Buchner und Brandes[4]) Untersuchungen der Samen von Croton Tiglium anstellten und zu dem gleichen Resultate kamen wie Pelletier und Caventou, nämlich dass eine Säure, *Crotonsäure*, das Wirksame sei, war die Folge die Identitätserklärung der Jatrophasäure und der Crotonsäure, welch letzteren Namen Brandes bevorzugte, während Buchner den Namen Jatrophasäure beibehielt. Die Untersuchungen Pelletier's und Caventou's finden also ihre volle Bestätigung durch Buchner und Brandes; in beiden Fällen wurde bei der Analyse von den Crotonsamen ausgegangen. Pelletier, Caventou, Buchner und Brandes erklärten aber die Jatrophasäure s. Crotonsäure auch für den wirksamen Bestandtheil des Crotonöls. Mit dem, was wir jetzt Crotonsäure nennen, hat diese Säure, wie hier betont werden muss, nichts zu thun. Ueberhaupt war diese Säure jener vier Autoren kein chemisches Individuum.

Es ist interessant, wie schon den beiden ersten Forschern eine „Schwierigkeit" für die Durchführung ihrer Meinung sich geltend machte, die bei richtiger Deutung geeignet gewesen wäre, die wirksamen Bestandtheile des Oels in anderer Richtung zu suchen. Die Darstellung war nämlich folgende. Das Oel wird mit Magnesia und Wasser gekocht, wobei letzteres eine gelbe Farbe annimmt. Filtrirt zeigt das Wasser keinen charakteristischen Geruch; auf Zusatz einer Säure aber entwickelt sich derselbe. Daher nehmen in dieser wässerigen Lösung unsere Forscher die Magnesiumverbindung der Jatrophasäure an. Nach Zusatz einer Säure wurde der „riechende Dunst" in ein geeignetes Gefäss geleitet und condensirt; alle Eigenschaften dieses Destillats sprachen für die flüchtige Säure. Indessen blieb noch immer eine „Schwierigkeit" zu überwinden. Die destillirte Substanz besass nämlich weit weniger Schärfe und Geruch, als das Oel sie selbst nach der Behandlung mit Magnesia besitzt, obschon das Oel nachher Lackmus nicht mehr röthete. Um diesem mit Magnesia behandelten Oele Schärfe und Geruch ganz zu benehmen, war es

---

[1]) Nouv. Journ. de méd. T. **2**, 1818, p. 172; Journ. de Pharm. T. **4**, 1818, p. 289; Buchner's Repertorium für die Pharmacie Bd. **6**, p. 300.

[2]) Journ. de Pharmacie T. **11**, 1825, p. 10.

[3]) Systematisches Handbuch der Arzneimittellehre II, 1855, p. 219.

[4]) Buchner's Repertorium für die Pharmacie Bd. **19**, 1824, p. 185.

nöthig, es mit Aetzkali unter Kochen in Seife zu verwandeln, woraus sich nach Meinung dieser Autoren schliessen lässt, dass die Magnesia zu schwach ist, um die Verbindung des Oels mit der riechenden Säure gänzlich zu zersetzen. Die Magnesiaseife zeigte den Forschern die unverkennbaren Charaktere des Crotonöls, den Geruch und die Schärfe, während Lackmus davon nicht mehr geröthet wurde. Es war also „nicht die freie Säure, die den Geschmack der Seife bedingte, sondern die Magnesiaverbindung des Crotonöls selbst, während die Magnesiaverbindung der durch Destillation gewonnenen Jatrophasäure weder Geruch noch Geschmack besass." Es hätte gewiss nahe gelegen, auf Grund dieser Beobachtung die wirkende Substanz in einer anderen Richtung zu suchen; die Forscher aber fanden eine passende Erklärung: Die Magnesia sei zu schwach gewesen, die Verbindung des Oels mit der riechenden Säure zu zersetzen.

Dass der Geruch des Crotonöls von flüchtigen Säuren herstammt, ist zweifellos; die Schärfe des Geschmacks dieser flüchtigen Säuren aber muss geleugnet werden. Buchheim[1]) meint, derselbe sei bei jenen Autoren nur dadurch entstanden, dass bei der Destillation ein geringer Theil des nicht flüchtigen scharfen Stoffes in die Vorlage hinübergerissen worden sei. Und in der That erscheint diese Annahme Buchheim's bei einer Betrachtung des Verfahrens von Buchner[2]) bei der Darstellung seiner Jatrophasäure sehr naheliegend. „Die abgeseihte braune Flüssigkeit (es handelte sich um 2 Unzen Grana Tiglii, die zermahlen und mit verdünnter Aetzkalilauge behandelt worden waren) wurde mit verdünnter Schwefelsäure in geringem Ueberschuss versetzt, der Destillation unterworfen. Es entwickeln sich sofort dicke Dämpfe. So wurde von dem Inhalt der Retorte etwa 1/3 übergezogen. Dieses Destillat war wasserklar und ungefärbt; es besass einen durchdringenden Geruch und röthete Lackmus. Es schwammen auf der Flüssigkeit einige Oeltropfen von demselben Geruch."

Neben der flüchtigen Crotonsäure Pelletier's und Caventou's ist eine Zeit lang das von Brandes und Firnheber[3]) dargestellte *krystallinische Crotonin* für den wirksamen Bestandtheil des Crotonöls gehalten worden, bis Weppen[4]) dasselbe für nichts anderes als eine alkalisch reagirende Talgerdeseife erklärte. Schon Pereira[5]) soll die Existenz der flüchtigen Crotonsäure bezweifelt haben, und Dublan[5]) ermittelte erstens, dass die specifische Säure des Crotonöls eine fixe sei, die sich selbst bei 100° nicht verflüchtige: dass zweitens eine bei der Destillation allerdings frei werdende, Augen, Nase und Lippen heftig reizende Substanz, die selbst eine rosenartige Entzündung der Körperhaut bewirke, keine sauren Eigenschaften besitze; dass drittens das nach Entfernung einer reizenden Substanz

---

[1]) Buchheim, Ueber die scharfen Stoffe; Wagner's Archiv der Heilkunde, Jahrgang **14**, 1873, p. 8.

[2]) Buchner, Repertorium für die Pharmacie Bd. **19**, 1824, p. 187.

[3]) Archiv des Apotheker-Vereins 1823, Bd. **4**, p. 173.

[4]) Annalen der Chemie und Pharmacie 1849, Bd. **70**, p. 254.

[5]) Husemann, Handbuch der Toxikologie Bd. **1**, 1862, p. **442**. Wo das Original steht, habe ich nicht ermitteln können.

zurückbleibende Oel immer noch charakteristisch rieche, die Haut heftig reize und sauer reagire.

Diese Entdeckung Dublan's ist trotz ihrer augenscheinlichen Wichtigkeit, wie es scheint, nicht weiter bekannt geworden, denn Buchheim erwähnt sie in seiner Arbeit, die er mit Krich zusammen 1857 ausführte und bald darauf in Virchow's Archiv veröffentlichte, gar nicht; ja selbst französische, sonst gut unterrichtete Autoren kennen sie nicht.

An den Namen R. Buchheim's knüpft sich ein besseres Verständniss der Wirkung des Crotonöls und die Kenntniss des die Wirkung bedingenden Bestandtheils desselben. In der im Jahre 1857 erschienenen Dissertation Krich's[2]) sind die ersten Resultate der in Gemeinschaft mit Buchheim angestellten Untersuchungen über das Croton-, Ricinus- und Euphorbienöl niedergelegt. Wir müssen auf diese Arbeit jetzt hier genauer eingehen.

2. Buchheim's Arbeiten.

Der Ausgangspunkt für die Untersuchungen Buchheim's und Krich's über das Crotonöl bildet die von Joh. Nimmo[3]) gefundene Thatsache, dass das Crotonöl durch Schütteln mit Weingeist seines kratzenden Geschmacks und seiner hautreizenden Wirkung beraubt werden könne. Der hierbei nicht entfernte Theil des Oels behält nur die purgirende Eigenschaft des Crotonöls. Der aus der Alkohollösung durch Verdunsten gewonnene Theil betrug bei Buchheim wenige Procente des in Anwendung gekommenen Oels, hatte den specifischen Geruch eingebüsst, schmeckte intensiv kratzend und brachte, auf die Haut gerieben, ein Exanthem hervor.

Dieser Theil zeigt ferner saure Reaction, während der zurückbleibende Antheil des Oels neutral reagirte. Der Weingeist, der mit dem Crotonöl geschüttelt worden war, zeigte bei der Destillation den Geruch des Crotonöls, besass aber nicht den kratzenden Geschmack desselben und hatte neutrale Reaction. Auf Grund dieses Befundes spricht sich Buchheim gegen die Existenz der obengenannten flüchtigen, scharf schmeckenden Säure Pelletier's und Caventou's aus. Aus dem Rückstande, der nach Verdunsten des Alkohols eine braune ölige Flüssigkeit bildete, liess sich auf keine Weise ein scharf schmeckendes Harz erhalten, dem Buchheim auf Grund der Untersuchung anderer „scharfen Stoffe" in erster Linie den scharfen Geschmack des Crotonöls hätte zuschreiben mögen, vielmehr kommt er bei der Untersuchung dieses Theiles des Crotonöls zu dem Resultate, dass er „ausser einer geringen Menge indifferent schmeckenden Crotonöls aus der festen und flüssigen Säure desselben bestehe."

---

[1]) Buchheim, Ueber die pharmakologische Gruppe des Crotonöls. Virchow's Archiv Bd. 12, p. 1.

[2]) Krich, Experimenta quaedam pharmacologica de oleis Ricini, Crotonis et Euphorbiae Latlyridis. Dissert. Dorpat 1857.

[3]) Journ. of sciences and arts 1822, Nr. 27, p. 62; London med. Reposit. T. 17, 1822, p. 433 und T. 21, 1824, p. 26. Nimmo hatte übrigens anfänglich gar keine echten Crotonsamen unter den Händen.

Ein weiteres Verständniss für die Wirkung des Crotonöls, und besonders des wirksamen Bestandtheils desselben erschloss sich Buchheim, als er mit Alkohol extrahirtes und dadurch von freien Säuren befreites Crotonöl, um die Glyceride desselben zu zerlegen und zu untersuchen, mit Kalilauge in der Hitze so lange digerirte, bis eine herausgenommene Probe sich in Wasser klar löste. Die klare Seifenlösung wurde mit Salzsäure versetzt und die abgeschiedene „Oelsäure“ mit Wasser ausgewaschen. Hierbei zeigte sich nun, dass das durch Alkohol seines kratzenden Geschmacks beraubte Crotonöl ihn bei der Verseifung wiedergewonnen hatte. Aus der „rohen Oelsäure“ [1]) gelang es Buchheim, durch folgendes Verfahren einige für die Crotonölwirkung nicht in Betracht kommende Bestandtheile abzutrennen. Er löste die „rohe Oelsäure“ in verdünnter Kalilauge zu einer Seife und brachte darauf durch essigsaures Bleioxyd in der Kaliseifen-Lösung einen Niederschlag von Bleiseifen zu Stande. Diese Bleiverbindungen der Fettsäuren des Crotonöls zeigten ein verschiedenes Verhalten der Löslichkeit gegen Aether, mit dem sie so lange geschüttelt wurden, als sich noch etwas darin löste. Wir wollen die in Aether lösliche Portion der Bleiseife mit A und die darin unlösliche mit B bezeichnen. Der vom Aether nicht gelöste Theil, d. h. also Portion B, wurde darauf mit Aether und Salzsäure zum Zweck der Zerlegung der Seife geschüttelt, die Lösung filtrirt und ergab nach Abdestilliren des Aethers ein festes Fett ohne Geruch und Geschmack, das von Krich in der Menge von 3,9 g eingenommen, keine Erscheinungen machte. Buchheim meint, dass dieses feste Fett aus einem Gemenge von Stearinsäure und Palmitinsäure bestanden habe. Die ätherische Lösung der Portion A wurde zur Entfernung des Bleioxyds mit Salzsäure geschüttelt und der Aether verdunstet. Die zurückbleibende, braun gefärbte Säure, von unseren beiden Autoren Crotonolsäure genannt, besass einen ausserordentlich scharfen Geschmack, brachte in der Dosis von 0,046 g bei Buchheim Kratzen im Halse, Ekel, Borborygmen und nach 2 Stunden Stuhlausleerung hervor; bei Dr. Krich wirkte erst die doppelte Dosis abführend.

Aus der auf die vorbeschriebene Weise gereinigten Crotonolsäure wurden von Buchheim die Magnesium-, Natrium- und Baryum-Verbindungen dargestellt. Die Natriumverbindung brachte in der Menge von 0,03 g ein lebhaftes Gefühl von Kratzen im Schlunde, Ekel, Borborygmen, aber keine Stuhlentleerung hervor. Diese erfolgte erst nach der doppelten Dosis. Bei Krich blieb sie auch hier aus; doch traten die übrigen Symptome sehr lebhaft auf.

Um das Magnesiumsalz der Crotonolsäure darzustellen, wurde das crotonolsaure Natrium in Wasser gelöst und mit schwefelsaurer Magnesia versetzt, wobei durch doppelte Zersetzung schwefelsaures Natron, welches in Lösung blieb, und crotonolsaure Magnesia, die ausfiel, entstand. In Wasser löste sich diese Seife selbst beim Kochen gar nicht, sehr leicht dagegen in Alkohol. 0,02 g derselben in Pillenform eingenommen, riefen ziemlich starken Ekel, aber keine Stuhl-

---

[1]) Unter „roher Oelsäure“ versteht Buchheim hier das rohe Säuregemisch, welches er aus der Seife mittelst Mineralsäure abschied, und nicht etwa speciell unsere jetzige Oelsäure.



entleerung hervor, der doppelten Dosis aber folgten nach 4 Stunden 3 flüssige Stühle. Bei der Destillation verhielt sich die Crotonolsäure ebenso wie die Ricinusölsäure. Es blieb auch hier ein geringer theerartiger Rückstand, während das Destillat so grosse Aehnlichkeit mit dem der Ricinusölsäure zeigte, dass es kaum davon unterschieden werden konnte. Eine flüchtige Säure von scharfem Geruch und Geschmack, wie Pelletier und Caventou sie gefunden haben wollten, konnte Buchheim auch hier nicht nachweisen, hingegen nahm Krich 3,2 g des Destillates ein, ohne dass dadurch besondere Erscheinungen hervorgerufen werden konnten.

Weiter führt Buchheim das übereinstimmende Verhalten der Amide der beiden Säuren und endlich der Aethylverbindungen der zwei in Arbeit gezogenen Oele, des Ricinus- und Crotonöls, an. In dem gleichen Verhalten bei der Destillation, sowie in der negativen Wirkung der Amide, der Aethylverbindungen und der Elaidinderivate der Ricinol- und Crotonolsäure findet Buchheim den Beweis der Gleichartigkeit der Wirkung der beiden den Euphorbiaceen entstammenden Mittel, des Ricinus- und Crotonöls, scharf geführt, während er die Wirkung des Euphorbiaöls auf andere Verhältnisse zurückführt.

Aus der Thatsache, dass die bisher untersuchten nicht flüchtigen freien Fettsäuren sich gegen den Organismus ähnlich verhalten wie die indifferenten Neutralfette, und daraus, dass der scharfe Geschmack und mit ihm die Wirksamkeit der Crotonolsäure bei der Darstellung der Aethylverbindung aufgehoben wurde, ohne dass sich daraus die Säure in ihrer Wirksamkeit wieder herstellen liess, schliesst Buchheim in dieser Arbeit nicht, dass die Wirkung des Crotonöls auf dem Freiwerden der Crotonolsäure beruhe, sondern er zieht für die Erklärung der Wirkung zwei Hypothesen heran. Nach der ersten beruht die Wirksamkeit auf denselben Nebenproducten, welche bei der Trennung des „Lipyloxyds" von der Oelsäure mittelst der Kalis gebildet werden; nach der zweiten sind die Zersetzungsproducte von gewissen, uns unbekannten Körpern, die schon dem indifferenten Oele beigemengt waren und die bis jetzt noch nicht von ihm getrennt werden konnten, das Wirksame. Buchheim neigt sich der letzteren Auffassung zu, wofür ihm der Umstand zu sprechen scheint, dass, falls bei der Trennung der Oelsäure vom „Lipyloxyd" der wirksame Stoff gebildet würde, dies auch bei der Trennung vom Aethyloxyd der Fall sein müsste. Lipyloxyd ist unser jetziges Glycerin.

Diese Ansicht Buchheim's war jedoch nicht von langem Bestande. Als wenige Jahre nach dem Erscheinen der Buchheim'schen Arbeit Schlippe, ohne von jener Kenntniss zu haben, eine neue Untersuchung des Crotonöls veröffentlicht hatte und die Resultate derselben eine ziemlich grosse Verbreitung gefunden hatten, nahm Buchheim seine Arbeiten wieder auf und kam, indem er die Ansichten Schlippe's widerlegte, auch zugleich zu Schlüssen, die von den früheren über den wirksamen Bestandtheil des Crotonöls wesentlich abweichen.

In seiner Arbeit ging Schlippe[1]) wie Buchheim und Krich

[1]) Liebig's Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. 105, p. 1.



ihrer Zeit von der bekannten Thatsache aus, dass das Crotonöl sich durch Alkohol in einen scharfen und einen nicht schmeckenden Theil theilen lässt. Er erhielt hierbei dasselbe Resultat wie die eben erwähnten Forscher, obgleich er eine complicirtere Methode der Abtrennung des kratzenden Bestandtheils wählte. Er erhielt denselben in Gestalt einer weingelben, öligen, nicht flüchtigen Flüssigkeit von der Consistenz eines dicken Terpentins und schwachem, eigenthümlichem Geruch, welche auf der Haut lebhafte Entzündung hervorrief und den kratzenden Geschmack des Crotonöls in hohem Grade besass. Schlippe nannte diese Substanz Crotonol und erklärte sie für einen mehratomigen Alkohol. Durch Kochen mit Kali- und Natronlauge wird nach ihm das Crotonol in einen braunen, harzigen Stoff umgewandelt, der ohne Wirkung auf die Haut ist. Ebenso wird das Crotonol durch Kochen mit Wasser oder mit ganz verdünnter Schwefelsäure zersetzt. Dabei bildet sich nach Schlippe ein flüchtiges Product, das er seines Geruches wegen Moderöl nennt; doch konnte er keine nähere Angabe darüber machen, weil ihm zu wenig Material zu Gebote stand. Als Schlippe, welcher einem Kaninchen von dem nach Entfernung des Crotonols zurückbleidenden neutralen Oele etwas eingab, keine abführende Wirkung eintreten sah und auch das Crotonol sie nicht zeigte, schloss er daraus, dass durch den Process der Abscheidung des Crotonols das Crotonöl eine Zersetzung erfahren hätte, dass das Crotonol an sich nur eine hautreizende Wirkung habe, und dass der purgirende Bestandtheil vernichtet worden sei.

Diese allerdings wenig genug gestützte Anschauung Schlippe's wurde für Buchheim der Grund, seine Arbeiten wieder aufzunehmen. Die von Schlippe gefundene Thatsache der Zersetzlichkeit seines Crotonols bei der Anwendung von Kali- und Natronlauge, sowie bei der Anwendung von Säuren führten Buchheim aber zu dem weiteren Schlusse, dass die specifischen Wirkungen des Ricinus- und Crotonöls nicht auf Beimengung von Zersetzungsproducten beruhten (die zwar schon den indifferenten Oelen beigemengt wären, aber erst bei der Trennung der Säuren vom Glycerin in Action träten), sondern dass die specifischen Säuren selbst der wirkende Bestandtheil seien. Der Grund, welcher ihn gehindert hatte, schon früher dieser Meinung Ausdruck zu geben, existirte nun nicht mehr; es erklärte sich die von ihm beobachtete Unwirksamkeit der aus ihren Alkali- und Aetherverbindungen ausgeschiedenen Oelsäuren durch Anwendung theils concentrirter Kalilauge, theils gasförmiger Salzsäure, durch welche die wirksame Säure, die er auch jetzt Crotonolsäure nennt, zersetzt worden sei.

Diese von Buchheim[1]) infolge der Arbeit Schlippe's angestellten Untersuchungen waren sehr sorgfältig und verdienen hier eingehend besprochen zu werden.

500 g eines von E. Merck in Darmstadt bezogenen Crotonöls wurden mit 75%igem Weingeist geschüttelt und mit so viel weingeistiger Ammoniaklösung versetzt, dass das Gemisch nur noch schwach sauer reagirte. Nach 24stündigem Stehen hatte die Flüssigkeit zwei klare Schichten gebildet, deren obere mittelst

1) Ueber die scharfen Stoffe. Wagner's Archiv der Heilkunde, Bd. 14, 1873, p. 4.



Hebers abgezogen wurde. Die untere ölige Flüssigkeit wird wieder mit 75%igem Alkohol und weingeistiger Ammoniaklösung bis zur neutralen Reaction versetzt und nach Bildung der beiden klaren Schichten die obere wieder entfernt. Dieses Ausziehen mit Weingeist wurde so lange fortgesetzt, als letzterer den kratzenden Geschmack des Crotonöls noch annahm. Die vermengten und filtrirten Auszüge wurden mit etwas Wasser und dann so lange mit Chlorbaryumlösung versetzt, als sich noch ein Niederschlag bildete.

Die von dem Niederschlage abfiltrirte, fast farblose Flüssigkeit enthielt ausser überschüssigem Chlorbaryum und Salmiak noch Glycerin und die Ammoniaksalze der flüchtigen Säuren des Crotonöls. Obgleich jene Säuren nur auf dem Geruch des Crotonöls, nicht aber auf die Wirksamkeit desselben Einfluss haben, sei es gestattet, dieselben hier vorübergehend zu berühren, zumal sie in letzter Zeit durch die Arbeit von Berendes und Schmidt von rein chemischem Standpunkte aus Bearbeitung gefunden haben. — Die Crotonsäure Schlippe's, welche auf keinen Fall mit der Crotonolsäure Buchheim's verwechselt werden darf, wird von Geuther und Fröhlich[1]) für ein Gemenge von Essigsäure, Buttersäure und Baldriansäure erklärt, und eine der Angelicasäure metamere, nicht, wie Schlippe annahm, mit ihr identische Säure, erhielt von Geuther den Namen Tiglinsäure: sie zeigt einen von dem der Angelicasäure abweichenden Schmelzpunkt und wird von den beiden Forschern für möglicherweise mit der Methylcrotonsäure identisch erklärt. Buchheim bestätigt diese Angaben Geuther's und Fröhlich's. Schmidt und Berendes[2]) verfolgen den Zweck, zu eruiren, ob in der That im Crotonöl eine mit der Methylcrotonsäure identische oder isomere Säure vorhanden sei, und wollen weiterhin die flüchtigen Säuren des Crotonöls durch ihr Verhalten gegen Agentien etc. näher kennzeichnen. Sie unterwarfen die flüchtigen Fettsäuren einer fractionirten Destillation, wobei sie weniger Tiglinsäure erhielten als Geuther und Fröhlich, während bei niedrigerer Temperatur siedende Antheile in grösserer Menge erhalten wurden. So meinen sie denn, die Gesammtmenge der flüchtigen Säuren des Crotonöls sei eine nahezu constante; nicht constant hingegen sei das Verhältniss der einzelnen im Crotonöl enthaltenen flüchtigen Säuren zu einander. Indem sie die niedriger siedenden Antheile der Säuren gleichfalls und endlich die über 200° siedenden durch fractionirte Destillation erhielten, kommen sie hinsichtlich des Crotonöls zu folgenden Schlüssen: Vorhanden sind als Glyceride oder frei 1. Isobuttersäure gegenüber der von Geuther und Fröhlich angenommenen Buttersäure; 2. eine Valeriansäure (und zwar Isobutylameisensäure); 3. wird die schon von Geuther und Fröhlich angenommene Identität der Tiglinsäure mit der Methylcrotonsäure durch vielfache Untersuchungen und gleiches Verhalten gegenüber schmelzendem Kalihydrat, Jodwasserstoffsäure und gegen Brom erwiesen.

Flüchtige, über 200° siedende Säuren waren im Vergleich mit den bei niedrigerer Temperatur sich verflüchtigenden spärlich vorhanden. In 3 Fractionen erhalten, wurden nur die Antheile der ersten und zweiten untersucht. Die erste Fraction, der Menge nach die grösste, lieferte einen bei 208° übergehenden Antheil von der Formel $C_6H_{12}O_2$, also eine der Acrylsäurereihe angehörende Säure. Die zweite Fraction lieferte bei der Analyse Zahlen, welche auf eine der Oelsäurereihe angehörende Säure hinwies. Die dritte Fraction wurde nicht untersucht. Die Verfasser führen als Haupterfolg ihrer Arbeit an, erwiesen zu haben, dass die flüchtigen Säuren des Crotonöls nicht Glieder der Fettsäurereihe, sondern der Oelsäurereihe sind; kommt doch die Oelsäure, wie Schlippe erwiesen, in bedeutender Menge im Crotonöl vor.

Nach dieser der Vollständigkeit wegen nöthigen Abschweifung kehren wir zu der Beschreibung der Buchheim'schen Untersuchungen zurück. Der oben erhaltene Baryumniederschlag wurde bei mässiger Wärme getrocknet und darauf mit Aether geschüttelt. Nach 24stündigem Stehen wurde der in Aether gelöste Antheil mittelst Hebers abgehoben, neuer Aether hinzugesetzt und dies Verfahren fortgesetzt, so lange sich noch etwas im Aether löste. Der im Aether nicht lösliche Rückstand wurde mit Salzsäure und Aether geschüttelt; nach dem Abdestilliren des Aethers blieben die festen Fettsäuren des Crotonöls zurück. Nach Schlippe bestehen dieselben aus Stearinsäure, Palmitinsäure, Myri-

---

[1]) Zeitschrift für Chemie Bd. 6, 1870, p. 26 und 549.
[2]) Liebig's Annalen der Chemie Bd. 191, 1878, p. 94.

stinsäure und Laurinsäure. Diese Säuren wurden von Buchheim nicht weiter untersucht, da sie für die Wirkung des Crotonöls keinerlei Bedeutung haben.

Der in Aether gelöste Antheil des Niederschlages wurde mit einer Mischung von 1 Theil gewöhnlicher Salzsäure und 2 Theilen Wasser geschüttelt (um nicht etwa durch concentrirte Salzsäure die Crotonolsäure zu zersetzen), der abgegossene Aether noch mehrmals mit neuen Portionen verdünnter Salzsäure und dann mit Wasser zusammengebracht. Nach dem Abdestilliren des Aethers blieb eine ölige Flüssigkeit zurück, die bei gelinder Wärme digerirt wurde, um den anhaftenden Aether nach Möglichkeit zu vertreiben. Nachdem die ölige Flüssigkeit mit weingeistiger Ammoniaklösung versetzt und mit Weingeist verdünnt worden war, wurde sie einer fractionirten Fällung durch concentrirte Chlorbaryumlösung unterworfen. Von den fünf auf diese Weise erhaltenen Niederschlägen wurde der letzte aufgehoben, die übrigen vier in Aether gelöst, durch verdünnte Salzsäure zersetzt und nach Abdestilliren des Aethers wiederum einer fractionirten Fällung mit concentrirter Chlorbaryumlösung unterworfen; der zuletzt erhaltene Niederschlag wurde auch hier aufgehoben. Dies Verfahren wurde noch dreimal wiederholt. Die bei der letzten fractionirten Fällung erhaltenen Niederschläge wurden getrocknet und jeder für sich wiederholt mit Alkohol ausgekocht. Nach dem Erkalten des alkoholischen Auszugs des ersten Niederschlags schied sich ein krystallinischer Bodensatz ab, der unter dem Mikroskop feine Krystalle erkennen liess. Getrocknet, geglüht und als schwefelsaurer Baryt bestimmt, ergab derselbe 21,543 % BaO. Der oleïnsaure Baryt verlangt 21,90 %. Der vom Weingeist nicht gelöste Theil des ersten Niederschlags wurde in Aether gelöst, filtrirt und nach dem Verdunsten des Aethers in gleicher Weise verascht. Derselbe ergab I. 21,041 %, II. 20,960 % BaO, stand also dem auskrystallisirten Theil in seiner Zusammensetzung sehr nahe. Buchheim meint, dass der gesammte erste Niederschlag aus nahezu reinem oleïnsauren Baryum bestand.

Nach dem Auskochen des zweiten Niederschlags mit Weingeist schied sich ebenfalls ein, unter dem Mikroskop betrachtet, krystallinischer Bodensatz ab, der denselben Procentgehalt an BaO lieferte, wie beim ersten Niederschlag, während der in Weingeist nicht gelöste Theil, wie oben behandelt, I. 20,157 %, II. 20,106 % BaO ergab.

Auch aus dem dritten Niederschlag wurde nach Auskochen mit Weingeist ein weisser krystallinischer Bodensatz erhalten. Derselbe ergab I. 21,643 %, II. 21,573 % BaO; der vom Weingeist nicht gelöste Theil ergab I. 18,896 %, II. 18,898 % BaO.

Der vierte Niederschlag lieferte, in der obigen Weise behandelt, ebenfalls Krystalle. Dieselben enthielten I. 20,665 %, II. 20,600 % BaO, der Rückstand dagegen I. 18,980 %, II. 18,976 % BaO.

Die Differenz des Procentgehaltes an BaO zwischen den aus der Alkohollösung sich abscheidenden Krystallen und dem in Alkohol nicht löslichen Rückstande giebt Buchheim Veranlassung, namentlich in den beiden letzten Niederschlägen ein Gemenge zweier öligen Säuren anzunehmen, von dem die eine Oleïnsäure ist, während die andere, der Chemie bisher unbekannte, ein höheres Moleculargewicht

besitzt als diese und deshalb niedrigere Procentzahlen für den Baryt ergiebt.

Wie erwähnt, wurden bei den obigen fractionirten Fällungen die jedesmal zuletzt erhaltenen Niederschläge bei Seite gelegt. Da die zuerst erhaltenen Niederschläge vorzugsweise aus oleïnsaurem Baryum bestanden, so musste in den letzten Niederschlägen eine grössere Menge der zweiten Säure enthalten sein. Dieselben wurden in Aether gelöst und die daraus abgeschiedenen Säuren in zwei Portionen durch Chlorbaryum ausgefällt. Beide Niederschläge des Baryt wurden zur Entfernung von eventuell darin noch befindlichem ölsaurem Baryum mit Alkohol ausgekocht, wobei der ölsaure Baryt hätte in Lösung gehen müssen. Der Alkohol schied jedoch nach dem Abfiltriren und Erkalten des Filtrats kein oleïnsaures Baryum in Krystallen aus. Der erste Niederschlag ergab, nachdem er in Aether gelöst worden war, I. 17,791 %, II. 19,811 % BaO. Die ätherische Lösung des zweiten Niederschlags „filtrirte leider nicht ganz klar und gab deshalb etwas höhere Procentzahlen", nämlich I. 18,890 %, II. 18,893 % BaO. Jeder der beiden Niederschläge wurde nun für sich in Aether gelöst und die freie Säure dargestellt. Beide Portionen zeigten in hohem Grade sowohl die hautentzündende als auch die abführende Wirkung des Crotonöls; die aus den erwähnten Baryumniederschlägen abgeschiedene Säure ist demnach nach Buchheim der wirksame Bestandtheil des Crotonöls. Dieser Säure giebt er den Namen Crotonolsäure.

Wenn obige Darstellung für chemische Leser manches Unklare hat, so bitte ich dies nicht auf mein Referat, sondern auf das Original zu beziehen, dem ich an allen zweifelhaften Stellen wörtlich gefolgt bin.

In die chemische Literatur sind die Angaben Buchheim's, wie es scheint, nicht übergegangen, so dass z. B. die doch recht ausführliche Realencyklopädie der Pharmacie von Geissler und Moeller darüber auch nicht ein Wort verliert. Auch keine der chemischen Fabriken hat sich je mit der Darstellung der Crotonolsäure beschäftigt. Das war Grund genug für mich, das Versäumte nachzuholen.

Buchheim hat noch weitere Versuche gemacht, welche zum Zweck hatten, über die chemische Zusammensetzung der Crotonolsäure Licht zu schaffen. Indem ich betreffs derselben auf Wagner's Archiv der Heilkunde, Bd. **14**, p. 16—20, verweise, möchte ich nur die Schlüsse anführen, zu welchen Buchheim sich berechtigt glaubt: „Die Versuche beweisen, dass die Crotonolsäure mit der Ricinolsäure in nahem Zusammenhange steht. Beide geben bei trockener Destillation der neutralen Natriumsalze Oenanthol und beim Kochen Oenanthylsäure. Beim Erhitzen mit Kalihydrat spaltet sich die Ricinolsäure in Oenanthol und Sebacylsäure, die Crotonolsäure in Oenanthylsäure und Crotonylsäure, welch letztere wahrscheinlich mit der Korksäure identisch ist. Ricinol- und Crotonolsäure werden sowohl durch Säuren als auch durch Alkalien verändert, die Ricinolsäure allerdings sehr schwierig, die Crotonolsäure dagegen sehr leicht, so dass sie schon bei ganz geringem Ueberschuss an Alkali und bei sehr gelinder Wärme sich dunkel färbt. Es ist wahrscheinlich, dass die Ricinolsäure und die Crotonolsäure in

dieselbe chemische Gruppe gehören. Die Glyceride dieser beiden Säuren können nicht als Nahrungsmittel benutzt werden, denn durch gewisse, noch nicht bekannte abweichende Structurverhältnisse erlangen dieselben Affinitäten, welche den Gliedern der anderen Fettreihen fehlen und durch welche sie auf gewisse Körperbestandtheile einwirken können.

3. Senier's Theorie über die wirksamen Bestandtheile des Crotonöls.

Auf Grund von im Jahre 1878 angestellten Untersuchungen über das Verhalten des Crotonöls zum Alkohol[1]), die zu dem Schlusse führten, jedes Crotonöl enthalte einen in Alkohol löslichen und einen darin unlöslichen Theil, stellte der Engländer Senier im Jahre 1883 eine Theorie[2]) über die wirksamen Principe des Crotonöls auf, die sich zu den im Vorstehenden ausgeführten Anschauungen in einen scharfen Gegensatz stellt. Buchheim's Arbeiten scheinen unserem Autor gänzlich unbekannt geblieben zu sein, oder er übergeht sie mit absichtlichem Stillschweigen.

Es war Senier aufgefallen, dass der in Alkohol unlösliche Oelrest, auf die Haut gestrichen, keine entzündende Wirkung hatte, während der nach Verdunsten des Alkohols erhaltene gelöste Antheil diese Eigenschaft in hohem Masse besass. Das gleiche Verhalten zeigten alle fünf von ihm untersuchten Oele; bei allen blieb ein in dem angewandten Alkohol unlöslicher Rest, der gegenüber dem in Lösung gegangenen hautentzündend wirkenden, sich gegen die Haut völlig indifferent verhielt. Das Alkoholresiduum war bräunlich, hatte den specifischen Geruch; es enthielt Krystallnadeln in Suspension, die beim Erwärmen sich auflösten. Das ausgeschiedene Oel war dagegen von gelber Farbe und wurde erst bei 16° F. dick. Wurde der in Alkohol lösliche Theil für sich oder mit Salzsäure oder mit einer starken Lösung von Kalilauge stark erhitzt, so verlor er nichts von seiner Activität, ein Punkt, auf den ich noch zurückkommen werde.

Als nun vollends zu diesen Gegensätzen noch der trat, dass der in Alkohol unlösliche Theil abführende Wirkung zeigte, der in Alkohol lösliche aber nicht, fühlte sich Senier veranlasst, im Crotonöl zwei wirksame Principe anzunehmen, die durch Alkohol von einander getrennt werden könnten. Der in Alkohol lösliche Theil des Oels sei oder enthielte das hautreizende Princip, der darin unlösliche dagegen das abführende. Durch Ausschütteln mit Alkohol könne das hautreizende Princip entfernt und das Crotonöl von seinen die Anwendung unbequem machenden Bestandtheilen befreit werden.

Senier spricht es aus, er sei, durch die herrschende Ansicht der Therapeuten bewogen, geneigt gewesen, dem hautreizenden Bestandtheil des Crotonöls auch zugleich die abführende Wirkung zuzuschreiben; auf Grund seiner Experimente aber müsse er den principiellen Unterschied der beiden durch Alkoholbehandlung erhaltenen Theile des Oels betonen. In dem in Alkohol

[1]) Pharmaceutical Journal and Transactions 1878, 3, Vol. 8, p. 705.
[2]) Pharmaceutical Journal and Transactions 1883, 3, Vol. 13, p. 446.

löslichen Theile befinde sich kein purgirendes Princip, in dem in Alkohol unlöslichen Theile kein blasenziehendes Princip. In der Gabe von 6 bis höchstens 30 mg führte der in Alkohol unlösliche Theil regelmässig Stuhl herbei, der nie von unangenehmen Nebenwirkungen begleitet war. Das blasenziehende Oel verursachte in „ähnlichen“ Dosen keine purgirende Wirkung, aber eine erhebliche Reizung der Verdauungswerkzeuge, begleitet von Nausea.

Weiter berichtet Senier über seine Versuche, die Natur des blasenziehenden Princips zu ergründen. Es wurde vergeblich versucht, durch Anwendung lösender Mittel eine Trennung des in Alkohol löslichen Oels zu bewerkstelligen. Dann wurde das Oel der Destillation unterworfen, und zwar allein, mit Säuren, Alkalien u. s. w. Verschiedene Destillate wurden auf diese Weise erhalten, aber sie waren alle nicht blasenziehend. Darauf wurde das Oel verseift, um zu bestimmen, ob die Fettsäuren oder „die alkoholischen Radicale“ das blasenziehende Princip enthielten. In erster Linie wurden die freien Säuren verseift.

50 g des in Alkohol löslichen Oels wurden zu diesem Behufe im Wasserbade 1 Stunde lang mit 12,5 g doppeltkohlensauren Natrons und 10 g Wasser digerirt, die entstehende Seifenmasse wurde mit Petroleumäther verrührt, das Ganze auf ein Filter gebracht und wiederholt mit Petroleumäther gewaschen. Das Filtrat, welches das nicht verseifte neutrale Oel enthielt, wog nach dem Verdunsten des Petroleumäthers 32,7 g. Die Differenz entsprach den freien fetten Säuren. Die im Filter gebliebene Seife wurde in heissem Wasser gelöst und durch Schwefelsäure zersetzt. Die freien Fettsäuren, die sich in weissen Flocken ausschieden, wurden gesammelt und gewaschen, in Alkohol gelöst und zur Krystallisation gebracht. In diesem Stadium zeigte ihr Schmelzpunkt ungefähr Palmitinsäure an; auch hatten sie keine reizende Wirkung auf die Haut. Die blasenziehende Eigenschaft des Crotonöls hat also nach Senier ihren Sitz nicht in den präformirten freien Fettsäuren.

Nun wurde das neutrale Oel aus den 50 g Rohöl verseift durch Kochen mit 10 g kaustischer Soda und 20 g Wasser. Beim Abkühlen der Seife setzte sich oben eine feste Masse ab, von welcher die wässerige Lösung klar abgegossen wurde. Diese wässerige Lösung enthielt keine merkliche Spur eines blasenziehenden Princips. Die von der wässerigen Lösung befreite feste Seife wurde in heissem Wasser gelöst, durch Schwefelsäure zersetzt und die freien Säuren abgetrennt. Vor der Zersetzung hatte die Seife keine Tendenz zum Blasenziehen, aber die befreiten Säuren waren stark blasenziehend. Das blasenziehende Princip hat also seinen Sitz in den gebundenen Fettsäuren. Die Versuche weiterer Trennung hatten wenig Erfolg. Senier kommt schliesslich zu folgenden, uns hier interessirenden Resultaten:

1. Das blasenziehende Princip des Crotonöls ist in denjenigen Säuren enthalten, welche den niedrigsten Schmelzpunkt besitzen.

2. Das blasenziehende Princip ist in denjenigen Säuren enthalten, die am schwersten durch Alkalien verseift werden.

3. Das blasenziehende Princip ist in denjenigen Säuren enthalten,

welche zuerst frei werden, wenn man die Alkaliseifen durch Säuren zersetzt.

Nach einigen weiteren Versuchen werden die Säuren des Crotonöls von Senier in folgende 4 Gruppen eingetheilt:

1. Diejenigen, welche in Alkohol unlösliche Ammoniaksalze bilden (Palmitinsäure).

2. Diejenigen (nach Entfernung der ersteren), welche aus alkoholischer Lösung durch Magnesiumacetat niedergeschlagen werden.

3. Diejenigen, welche bei Abwesenheit der beiden ersten als unlösliches Baryumsalz aus alkoholischer Lösung niedergeschlagen werden können (Oleïnsäure etc.).

4. Diejenigen, deren Baryumsalze in Alkohol löslich sind.

Die Ausbeute an Säuren betrug in runden Zahlen: für die erste Gruppe 15 %, für die zweite 20 %, für die dritte 40 %, für die vierte 25 %. Die Säuren der drei ersten Gruppen waren nicht blasenziehend. Aber die vierte Gruppe enthielt die blasenziehende Säure. Das Baryumsalz dieser blasenziehenden Säure ist also in Alkohol löslich.

Die Säure der vierten Gruppe, welche aber vielleicht noch ein Gemisch ist, war dunkelbraun und blieb bis 50° F. flüssig. Bei Berücksichtigung des niedrigen Schmelzpunktes, der Löslichkeit der Metallsalze, der Resultate der Experimente zur Trennung der Säuren durch die verschiedenen Erstarrungspunkte ihrer Glyceride und der Versuche mit theilweiser Verseifung meint Senier, dass diese neue Säure der Oelsäure und damit der Ricinus- und Leinölsäure nahe stehen müsse.

Dieses ist, in möglichster Kürze wiedergegeben, der Inhalt der Senier'schen Arbeiten, welche in der englischen Presse grossen Beifall, namentlich auch von Seiten der Aerzte, fanden. — Als Resultat seiner Arbeiten sieht er den Nachweis an, dass das blasenziehende Princip in den gebundenen, nicht flüchtigen Fettsäuren seinen Sitz hat, dass es also selbst eine Säure ist und dass diese der Oelsäure nahe stehe.

Den in Alkohol löslichen Theil des Crotonöls hat Senier einer gründlichen Untersuchung unterworfen, nicht hingegen den, wie er meint, darin unlöslichen. Was giebt ihm aber dann das Recht, von einem principiellen Unterschied dieser beiden Theile des Crotonöls zu sprechen? Auf die ungleiche Wirkung der beiden Theile allein dürfte er doch gewiss nicht seine Theorie gründen; erst der Nachweis, jene wirksame Säure befinde sich nicht in dem in Alkohol unlöslichen Theil, hätte ihn dazu berechtigen können. Und in welchem Theile des in Alkohol löslichen Oels findet er sein blasenziehendes Princip? In dem neutralen Oel, welches ihm nach Entfernung der freien Säuren zurückblieb. Dieser Theil des Oels aber hätte ihm, direct auf die Haut gerieben, gleichfalls kein Exanthem gegeben; er hätte gesehen, dass er es mit einem Oel zu thun hatte, das sich von seinem purgativen Princip nur dadurch unterschied, dass es in Alkohol löslich war, hingegen hätte es ihm diese purgative Wirkung ebenso gut gezeigt, wie das nicht gelöste Oel. Dass ihm bei der Verseifung der freien Säuren die charakteristischen Eigenschaften derselben entgingen, erklärt sich leicht aus der Anwendung der concentrirten Sodalösung,

die, wie in den ersten Versuchen Buchheim's die concentrirte Kalilauge, auch hier die wirksame Crotonolsäure zerstörte. Dass die concentrirte Kalilauge sowohl als die concentrirte Salzsäure und die hohe Temperatur entgegen der Ansicht Senier's den wirksamen Bestandtheil des Crotonöls in einen unwirksamen verwandelt, hat Buchheim erwiesen, und ich kann dieses Verhalten auch von mir aus bestätigen.

In anderer Richtung bestätigte Senier durch seine Entdeckungen die Ansicht Buchheim's, die neue Säure stehe der Oelsäure nahe; er fand ferner, dass das Baryumsalz derselben in Alkohol löslich ist, worüber Buchheim sich unklar war, und machte in dieser Beziehung einen Fortschritt in der Isolirung des wirksamen Princips des Crotonöls.

Die Untersuchungen Senier's sind dagegen nicht geeignet, an der durch Buchheim erschlossenen Anschauung von der Wirkungsweise des Crotonöls irgend etwas zu ändern. Die Eigenthümlichkeiten des Oels, der Geschmack, die blasenziehende Wirkung, die leichte Löslichkeit auf der einen, der indifferente Geschmack und die augenscheinliche Unlöslichkeit auf der anderen Seite waren, obgleich in der Literatur längst bekannt, für Senier Grund genug, eine Theorie zu gründen, für die Beweise zu schaffen er sich erst nachträglich bemühte.

4. Eigene Versuche.

a) Ueber das Verhalten des Crotonöls zu Alkohol.

Nimmo[1]) in Glasgow war der erste, der diese für die Entwicklung einer späteren Theorie wichtige Frage in Untersuchung zog. Er fand, dass 45 % des Oels sich in Alkohol lösten, und dass dieser Theil ein scharfer, laxirender Stoff sei, während 55 Theile sich in Alkohol nicht lösten, sich wie Olivenöl verhielten und ohne jede abführende Eigenschaft waren. Diese Beobachtung Nimmo's stammt aus dem Jahre 1823. Dennoch findet sich noch im Jahre 1839 in der Pharmakopöe der Gesellschaft der Aerzte in Edinburgh[2]) die Angabe, dass das Oel, mit seinem eigenen Volum Alkohol geschüttelt und erwärmt, sich nach einiger Zeit absetze, ohne an Volum verloren zu haben; nur müsse der Alkohol dazu möglichst rein sein. Diese Prüfungsmethode ging in verschiedene Werke über und findet sich z. B. auch in den Jahrgängen des „Pharmaceutical Journal" von 1844 und 1849. Im Jahre 1850 trat die Frage in ein neues Stadium, als Pereira nachwies, dass das Crotonöl bei dieser Methode bisweilen an Volum verliere (er bestätigt also die Ansicht Nimmo's), so in einem Fall 1/4 seines Volums. Pereira schob dies auf Verunreinigungen und nahm an, dass mit der Zeit der in Alkohol lösliche Theil des Oels zunimmt, und dass die Samen, die erst in England verarbeitet werden, mehr davon enthielten, als das frisch in Ostindien aus den Samen gepresste Oel. — Im Jahre 1864 machte die Britische

---

1) Buchner, Repertorium für die Pharmacie Bd. 15, p. 234.
2) Pharmaceutical Journal and Transactions 1865, 2, Vol. 6, p. 387.



Pharmakopöe die Angabe, dass Crotonöl, mit seinen eigenen Volumen Alkohol geschüttelt und mässig erhitzt, eine klare Lösung bilde, aus der sich beim Abkühlen $^3/_4$ des Oels wieder abscheiden sollen. Diese Angabe erfährt im „Pharmaceutical Journal" 1866 eine Kritik in zwei Artikeln, die übereinstimmend diese Verhältnisse für das ostindische Oel gelten lassen wollen, das englische Oel dagegen löse sich leicht und gut bei jeder Temperatur in Alkohol und bleibe auch darin gelöst.

Warington machte darüber 16 Versuche, aus denen er schliesst, Oel aus frischen Samen löst sich in Alkohol von specifischem Gewicht 0,794—0,796 nicht mehr als zu 20 % bei einer Temperatur von 50° F., d. h. bei circa 15° C. Wenn aber das Crotonöl sich chemisch verändert hat, sei es durch Verharzung oder Oxydation an der Luft, oder ist dasselbe zwar frisch ausgepresst, aber aus Samen, die lange gelegen und sich dabei verändert haben, dann löse sich das Oel gut in Alkohol, ganz wie Pereira angegeben hätte.

Während Warington in seinen Beobachtungen zu dem Schlusse kommt, dass das Crotonöl unter Umständen sich völlig löst, meint Senier[1]), der sich, wie wir sahen, mit diesem Gegenstande auch beschäftigt hat, er hätte kein Oel finden können, das sich völlig löse, wohl aber constatirt er, dass der lösliche Antheil des Oels mit der Zeit zunehme. Er stellt eine Tabelle für die Löslichkeit des Crotonöls je nach dem Alter desselben zusammen und findet die Löslichkeit des

frisch ausgepressten	Oels	zu	20 %
3 Monate alten	„	„	40 %
3 Jahre „	„	„	55 %
noch älteren	„	„	60 %.

Diese Experimente wurden bei gewöhnlicher Temperatur gemacht. Auch kommt er zu dem Resultate, dass es einerlei sei, ob man absoluten Alkohol oder Alkohol vom specifischen Gewicht 0,838 (also circa 85 %) anwende, und meint, 3—5 Ausschüttelungen mit letzterem genügten, den in Alkohol löslichen Antheil auszuziehen.

Aus dem Angeführten geht hervor, dass die Frage der Löslichkeit des Crotonöls in Alkohol seit dem Beginn dieses Jahrhunderts sehr verschieden beantwortet worden ist. Es sind die widersprechendsten Angaben gemacht worden, und jedesmal scheint der betreffende Experimentator, ausser Pereira, Warington und Senier, das an dem Oele, mit welchem er experimentirte — wofern dasselbe sonst die specifischen Eigenschaften bot, purgirend wirkte und auf der Haut Blasen zog — gefundene Verhalten zum Alkohol für das Crotonöl im Allgemeinen für charakteristisch erklärt zu haben, während es doch bei der notorischen Wirksamkeit der betreffenden Oele (das Verhalten gegen Alkohol hatte den Zweck, die Probe der Reinheit des Oels zu liefern) nahe gelegen hätte, die Löslichkeit in Alkohol für wechselnd zu erklären. Zu diesem Schluss kamen nur Pereira, Warington und Senier. Warington scheint mir die Frage zu einem guten Ende geführt zu haben, indem er behauptet, dass es Oele giebt, die sich gut und in jedem Verhältniss in Alkohol lösen.

[1]) Pharmaceutical Journal and Transactions 1878, 3, Vol 8, p. 708.



In deutschen Handbüchern der pharmaceutischen Chemie finden sich gleichfalls abweichende Angaben, doch wird das Crotonöl meist für in Alkohol löslich erklärt. Nach den meisten Angaben löst sich das Crotonöl in 36 Theilen Alkohol. Diese Angabe findet sich auch in Benedikt's Analyse der Fett- und Wachsarten (Berlin 1886), während Binz (Vorlesungen über Pharmakologie 1886, III. Abthlg., p. 827) die Angabe macht, das Crotonöl löse sich je nach dem Alter desselben in 30—60 Theilen Alkohol.

Die Realencyklopädie der Pharmacie von Geissler und Moeller sagt in Bd. 3, p. 320: „Das Crotonöl ist alkohollöslich." In Bd. 7, p. 464, heisst es dagegen: „Das Verhalten des Crotonöls wird sehr verschieden angegeben. Das früher in England gewonnene Oel löste sich im doppelten Volumen absoluten Alkohols meistens vollständig auf; das jetzt daselbst dargestellte verhält sich wie das ostindische, d. h. es löst sich in absolutem Alkohol beim Erhitzen klar auf, trübt sich aber beim Erkalten und scheidet $^2/_3$—$^3/_4$ des Oels wieder ab. Schlickum beobachtete dasselbe Verhalten an einem von ihm dargestellten Oele. Werden 4 Volumina Weingeist vom specifischen Gewicht 0,830 mit 1 Volumen Oel geschüttelt, so scheiden sich aus der weisslich trüben Mischung beim ruhigen Stehen etwa $^9/_{10}$ des Oels wieder aus, und zwar weingeisthaltig. Der Weingeist entzieht dabei dem Crotonöl etwa $^1/_4$ seiner Menge, und dabei befindet sich das durch üblen Geruch und hautreizende Eigenschaften ausgezeichnete Crotonol. Das wiederholt mit Weingeist behandelte Oel hat die Wirkung auf die Haut verloren. Zugleich hat der Weingeist die im Oele im freien Zustande vorhandenen Fettsäuren aufgenommen; er reagirt sauer und wirkt auf Silbernitrat infolge der Gegenwart von Ameisensäure reducirend."

Zur eigenen Untersuchung standen mir 4 Sorten von Crotonöl zur Verfügung. Zwei derselben, aus einer Dorpater Drogenhandlung bezogen, stammten aus England; das dritte war von E. Merck bezogen; das vierte stellte ich mir selbst aus Crotonsamen dar, die ich aus Petersburg kommen liess und über deren Alter ich keine Aussage machen kann.

80 cc des von E. Merck bezogenen Crotonöls wurden mit 120 cc absoluten Alkohols versetzt und intensiv geschüttelt. Nach mehreren Stunden beginnt die Ausscheidung, die bis zum anderen Morgen die Oelmenge von 39 cc ergiebt.

Nachdem sich im Laufe mehrerer Stunden nichts mehr ausgeschieden hatte, wurde die alkoholische Lösung entfernt und zu den 39 cc Oel 80 cc absoluter Alkohol gefügt; in kurzer Zeit schieden sich 17 cc aus. Da die Menge im Laufe von 4 Stunden nicht zugenommen hatte, wurde wie oben der Alkohol abgehoben, zu den 17 cc Oel 40 cc absoluter Alkohol hinzugefügt: es scheiden sich jetzt 14 cc Oel aus. In derselben Weise wurden darauf 30 cc, dann 24 cc und nochmals 30 cc absoluter Alkohol in Anwendung gezogen; die ausgeschiedenen Mengen betrugen hierbei 12 cc, 10,75 cc und 9,5 cc. Durch 6maliges Anwenden von absolutem Alkohol im Ueberschuss waren somit von den 80 cc 70,25 in Lösung gegangen.

Nach jedesmaligem Zusatz von absolutem Alkohol wurde der Masscylinder luftdicht verschlossen, die alkoholischen Lösungen wurden

durch Verdunsten auf dem Wasserbade vom Alkohol und anderen flüchtigen Stoffen befreit und in besonderen Schalen zu weiterer Prüfung aufgehoben.

Es zeigt sich in diesem Versuche ein ausgesprochen verschiedenes Verhalten einzelner Theile des Crotonöls gegenüber absolutem Alkohol. Von den 80 cc Oel lösten sich der Reihe nach:

41	cc in	120	cc absolutem Alkohol,	d. h.	1 : 2,92,
22	„ „	80	„ „ „	„	1 : 3,63,
3	„ „	40	„ „ „	„	1 : 13,33,
2	„ „	30	„ „ „	„	1 : 15,00,
1,25	„ „	24	„ „ „	„	1 : 19,20.
1	„ „	30	„ „ „	„	1 : 30,00.

Danach hätte sich bei gleichmässiger Zusammensetzung des Oels der ersten Ausschüttelung zufolge 1 cc desselben in circa 3 cc absolutem Alkohol lösen müssen; hier löste sich zuletzt 1 cc in 30 cc absoluten Alkohols, also 10 Mal schwerer. Es ist gewiss wahrscheinlich, dass sich die Lösung in absolutem Alkohol bei Anwendung noch grösserer Mengen desselben hätte fortsetzen lassen, allein es würde dazu gewiss sehr grosser Alkoholquantitäten bedurft haben, indem sich das Oel beim letzten Versuch schon 10 Mal schwerer löslich erwies, als beim ersten.

Es geht aus diesem Versuche hervor, dass die Angabe Senier's, im Crotonöl befänden sich zwei Theile, von denen der eine in Alkohol löslich, der andere unlöslich sei, der Correctur bedarf, insofern, als von einer scharfen Trennung dieser beiden Oelbestandtheile augenscheinlich nicht die Rede sein kann. Vielmehr zeigt sich, dass im Crotonöl Theile existiren, die sehr leicht in Alkohol löslich sind, neben solchen, die sehr schwer löslich sind. Vieles, was sich in absolutem Alkohol leicht löst, wird von verdünntem erst nach Anwendung der grössten Quantitäten gelöst. Hierfür spricht folgender Versuch.

30 cc Merck'schen Crotonöls wurden 4 Mal mit je 50 cc 75 %igem Alkohol versetzt. Von den 30 cc gingen dabei nur 6 in Lösung. Der Rest von 24 cc wurde auf das Dampfbad gebracht, um ihn von jedem Rest anhaftenden Alkohols zu befreien. Zu 20 cc so behandelten Crotonöls kommen 40 cc absoluten Alkohols; es lösen sich in kurzer Zeit 7 cc, so dass ein Rest von 13 cc nachbleibt. Hätte ich durch fortgesetzte Anwendung von 50 cc 75 %igen Alkohols die Lösung des Oels bis zu dem Punkte bringen wollen, zu dem ich sie durch einmalige Anwendung von 40 cc absoluten Alkohols brachte, so hätte dies viel mehr Alkohol und unendlich mehr Zeit in Anspruch genommen.

Senier sagt, es sei einerlei, ob man absoluten oder Alkohol vom specifischen Gewicht 0,838 anwendet. Dieses specifische Gewicht entspricht einem Alkohol von circa 85 %. Er findet, dass 3—5 Ausschüttelungen mit diesem Alkohol, wobei die Quantität desselben zu der des Oels sich wie 7 und 6 verhielt, genügten, um den in Alkohol löslichen Theil zu entfernen. Ich kann das auf Grund einschlägiger Versuche nicht bestätigen; auch die obigen sprechen nicht dafür. Auf Grund dieser Versuche spreche ich meine Ansicht dahin aus, dass ich die Löslichkeit des Crotonöls in kaltem Alkohol für keine ab-

solute, sondern nur für eine relative halte. Den Beweis hierfür durch Anführung aller einschlägigen Experimente zu liefern, hätte mich zu weit geführt; es genüge, als Resultat derselben die schon von Senier angeführte Thatsache auch meinerseits anzuführen, dass jedes Crotonöl sich in dem gleichen oder geringeren Volum Alkohol löst, während ein Ueberschuss des Alkohols einen Theil des Oels ausfallen macht. Dies Ergebniss drängt zu der Annahme der Relativität der Unlöslichkeit des Crotonöls in Alkohol. Offenbar sind doch für das Crotonöl die Bedingungen der Mischbarkeit mit Alkohol ähnliche wie beispielsweise bei der Carbolsäure die für die Mischbarkeit in Wasser. Ebenso wie für die Carbolsäure mit steigender Wassermenge die Bedingungen der Mischbarkeit resp. Löslichkeit wiederkehren, sollte es auch für das Crotonöl und den Alkohol a priori anzunehmen sein.

Eine Unterstützung findet diese meine Auffassung in dem thatsächlichen Vorkommen eines physiologisch sehr activen, in absolutem Alkohol in jedem Verhältnisse vollkommen löslichen Crotonöls, mag der Ueberschuss an Alkohol so gross sein, wie er wolle. Senier leugnet dieses Vorkommen, Warington und Pereira sprachen sich dafür aus, und ich muss den beiden letzteren beipflichten, da mir ein Oel dieser Beschaffenheit zu Gebote stand.

50 cc des einen aus einer hiesigen Drogenhandlung bezogenen, noch jetzt sehr activen Crotonöls wurden anfänglich mit der gleichen Menge absoluten Alkohols versetzt; das Oel löste sich, wie erwartet war, sofort klar im Alkohol. Bei allmähligem weiteren Alkoholzusatz erfolgte aber die erwartete Ausscheidung eines Theiles des gelösten Oels nicht. Die gesammte Alkoholmenge betrug schliesslich 100 cc. Der Masscylinder wurde luftdicht verschlossen, zugleich eine geringere Quantität des Oels mit der im Verhältniss gleichen Menge absoluten Alkohols gemischt, offen stehen gelassen. Im Laufe dreier Tage hatte sich in dem luftdicht verschlossenen Masscylinder kein Oel ausgeschieden, im offenen dagegen schon im Laufe der ersten 24 Stunden eine geringe Menge, die im Laufe der nächsten Tage stetig zunahm. Es genügte also hier vielleicht schon die aus der Luft absorbirte Feuchtigkeit, um aus der alkoholischen Lösung Oel auszuscheiden. Es ist dies von Belang für die Behauptungen Senier's, es käme auf den Gradgehalt des Alkohols nicht an und er habe kein Oel finden können, das sich vollkommen in Alkohol löse.

In diesem Oele hätte Senier die vollkommene Löslichkeit in absolutem Alkohol jedenfalls nicht gefunden; er hätte bei Anwendung nicht verschlossener Gefässe oder nicht absoluten Alkohols das Oel ruhig mit einem der fünf von ihm untersuchten Oelsorten, die einen in Alkohol unlöslichen Rückstand geben, identificirt, während es mir von principieller Bedeutung zu sein scheint, dieses abweichende Verhalten zweier Arten des Crotonöls constatirt zu haben.

Zu der Lösung der 50 cc Crotonöl in absolutem Alkohol setzte ich, nachdem sich im Laufe dreier Tage keine Ausscheidung von Oel bemerkbar gemacht hatte, in Pausen und unter jedesmaligem Umschütteln der Flüssigkeit, Wasser zu, und zwar je 1 cc. Auf diese Weise konnte ich nach allmähligem Zusatz von 30 cc Wasser die dabei

sich vollziehende Ausscheidung fast der ganzen in Anwendung gekommenen Oelmenge beobachten. Es liess sich nämlich in directester Weise das verschiedene Verhalten verschiedengradigen Alkohols an der Scala des Masscylinders ablesen. Es schieden sich so der Reihe nach pro Zusatz von je 1 cc Wasser aus: 8 cc, 5 cc, 12 cc, 2 cc, 1 cc, 4 cc, 2 cc, 1 cc, 1 cc etc. Die ungleichmässigen Zahlen haben ihren Grund vielleicht darin, dass die Vollendung der Ausscheidung nicht jedesmal genügend abgewartet wurde. Der am Ende des Versuches der Verdunstung auf dem Wasserbade unterworfene wässerige Alkohol ergab bei derselben etwa 0,5 cc kratzend schmeckendes, auf der Haut das charakteristische Exanthem verursachendes Crotonöl.

Das dritte Crotonöl, das ich auf sein Verhalten gegenüber Alkohol untersuchen wollte, bereitete ich mir auf folgende Weise: 100 g ihrer Schalen beraubter Crotonsamen wurden in einer Reibschale fein zerrieben und unter absoluten Alkohol gesetzt. Der Alkohol wurde etwa alle Woche gewechselt, die jedesmal erhaltene alkoholische Lösung, die eine intensiv gelbe Farbe hatte, bei Seite gebracht. Nachdem ich dies Verfahren etwa 8 Mal wiederholt hatte und der in Anwendung kommende absolute Alkohol mir nichts mehr zu lösen schien, wandte ich statt seiner Aether an. Die erhaltenen alkoholischen Lösungen wurden filtrirt und eingedunstet, wobei ich als Rückstand 44 cc eines dunkelbraun gefärbten, intensiv kratzenden, sauer reagirenden, auf der Haut ein Exanthem hervorrufenden Oels erhielt. Die ätherischen Lösungen wurden in gleicher Weise behandelt und ergaben nach Verdunsten des Aethers ein hellgelb gefärbtes Oel, welches neutral reagirte, indifferent schmeckte und die Haut nicht reizte, selbst wenn dasselbe in der Menge von 3 cc in die Haut eingerieben wurde. 6 Tropfen dieses Oels lösten sich in einem Ueberschuss von 10 cc absoluten Alkohols. Es zeigten also auch diese selbst bereiteten zwei Crotonöle kein gegensätzliches, sondern nur ein quantitativ verschiedenes Verhalten gegen Alkohol.

Das vierte von mir benutzte Crotonöl bot ähnliche Verhältnisse wie das von Merck bezogene. Es stammte aus einem früheren Vorrathe der hiesigen Drogenhandlung. Wiederholt mit absolutem Alkohol ausgeschüttelt, ergab es mir nur einen geringen, noch ungelösten Rest. Ich habe denselben nicht in viel Alkohol zu lösen versucht, zweifle aber nicht daran, dass es hätte gelingen können.

Da bei dem Merck'schen und dem zuletzt genannten Crotonöl absoluter Alkohol, in der in Anwendung gekommenen reichlichen Menge, keine absolute Lösung zu bewirken im Stande war und Alkohol geringeren Grades bei der Anwendung 3—5maliger Ausschüttelungen längst nicht denselben Effect hatte; da endlich durch Zusatz von 1 cc Wasser zu 150 cc der alkoholischen Lösung des in jedem Verhältniss löslichen Crotonöls sofortiger Ausfall von 8 cc Oel bewirkt wurde, kann die Ansicht Senier's von der Gleichwerthigkeit des absoluten oder eines Alkohols von 0,875 specifischem Gewicht für die Entfernung des in Alkohol löslichen Antheils des Crotonöls nicht aufrecht erhalten werden. Vielmehr muss constatirt werden, dass nur absoluter Alkohol im Stande ist, über das von Senier in principieller Weise betonte Verhalten des Crotonöls gegenüber Alkohol Aufschluss zu geben. Es ist eben der Unter-

schied zwischen dem Lösungsvermögen des absoluten Alkohols und dem eines auch nur mässig verdünnten zu gross, um die Prüfung mit letzterem möglich zu machen.

Das Verständniss für diesen augenscheinlichen Irrthum Senier's erschliesst sich uns unschwer bei der Betrachtung seiner Theorien von den zwei im Crotonöl vorhandenen Principien. Die auffällige Verschiedenheit der beiden aus demselben Oel stammenden Theile, die erst durch das Ausschütteln mit Alkohol in Erscheinung trat, veranlasste Senier zu dem Schluss, die Löslichkeit in Alkohol sei charakteristisch für das hautreizende, die Unlöslichkeit in Alkohol charakteristisch für das purgirende Princip. Nun erklärt es sich auch leicht, wie Senier nie ein Oel finden konnte, das sich vollkommen in Alkohol löste, und wie er es behaupten konnte, dass es auf den Grad des Alkohols nicht ankäme, wo es gelte, die Löslichkeit des Crotonöls in Alkohol zu untersuchen. Mit dem Moment, wo das restirende Oel keinen kratzenden Geschmack mehr zeigte und auf der Haut nicht mehr Blasen zog, war für ihn die Trennung seiner Principe vollendet, zugleich auch der Nachweis geliefert, dass das betreffende Oel sich nicht vollkommen in Alkohol löste. Zu dem Resultat, dass der nach 3—5maligem Ausschütteln zurückbleibende Theil des Oels keine für das käufliche Crotonöl charakteristischen Eigenschaften des Geschmacks und der Hautreizung mehr bot, Verhältnisse, wie sie längst bekannt waren, können wir unsere Zustimmung geben, nicht aber zu der Meinung, dass hiermit die Löslichkeit des in Gebrauch gezogenen Crotonöls erschöpft worden sei. In dem auf S. 25 referirten Versuch bot der nach 4maligem Ausschütteln mit 50 cc 75%igen Alkohols erhaltene Rest von 24 cc keinen kratzenden Geschmack mehr und brachte keine Reizung auf der Haut hervor; es war dieses Oel im Sinne Senier's als purgirendes Princip zu bezeichnen; das blasenziehende war entfernt worden. Dieser Rest von 24 cc hätte in Alkohol unlöslich sein müssen. Ein Zusatz von 40 cc absoluten Alkohols zu 20 cc dieses Restes löst aber sofort nach 7 cc, die aus der Lösung durch Verdunsten des Alkohols erhalten, ihrerseits, wie zu erwarten, weder kratzenden Geschmack, noch hautreizende Wirkung zeigten. Es war also mehr als der hautreizende Antheil des Crotonöls in Alkohol gelöst worden, und zwar reines purgirendes Princip im Sinne Senier's.

20 cc eines in absolutem Alkohol leicht löslichen Crotonöls wurden mit 95%igem Alkohol im Ueberschuss versetzt, geschüttelt und stehen gelassen. Von den 20 cc lösen sich 10; der Rest von 10 cc zeigt kratzenden Geschmack und hautentzündende Wirkung. Diese 10 cc werden wiederum mit 95%igem Alkohol versetzt; es resultirt ein Rest von 6 cc. Dieser Rest zeigt keinen kratzenden Geschmack mehr und bringt, in die Haut gerieben, kein Exanthem hervor, dagegen löst er sich leicht in absolutem Alkohol. Die Erklärung für dieses Verhalten liegt in der ungleichen Löslichkeit der verschiedenen Theile des Crotonöls in Alkohol, und zwar lösen sich die hautentzündenden und kratzend schmeckenden zu allererst, wie daraus ersichtlich, dass bei geringer Concentration des Alkohols das schärfste Oel erhalten werden kann. Zur weiteren Illustrirung dieser Thatsache stellte ich noch folgenden Versuch an:

Der Verdunstungsrückstand des mittelst 75%igen Alkohol gewonnenen Extracts eines von E. Merck bezogenen Crotonöls wurde in die Haut des linken Oberarms, in die correspondirende Stelle des rechten Oberarms aber ein mit absolutem Alkohol bei genau demselben Verfahren erhaltener Rückstand in gleicher Quantität eingerieben. Links waren die Erscheinungen um vieles heftiger als rechts. Linkerseits kam es zu Pustelbildung; rechts hingegen trockneten die Bläschen ein und waren nach 2 Tagen völlig verschwunden. Der Process auf der linken Seite währte 5 Tage und heilte erst unter Platzen der Pusteln und Borkenbildung aus.

Wenn ich noch einmal in Kürze die aus dem Angeführten sich ergebenden Schlüsse zusammenfasse, so stellt sich das Verhalten des Crotonöls zum Alkohol als folgendes heraus:

Es kann für das Crotonöl kein bestimmtes Verhältniss der Löslichkeit in Alkohol festgestellt werden; die Löslichkeit schwankt je nach dem Alter des Oels. In dieser Beziehung hat Binz[1]), der die Löslichkeit des Oels je nach dem Alter zu 30—60 Theilen Alkohol angiebt, im Princip gewiss Recht; fraglich erscheint indessen die Berechtigung einer oberen und unteren Begrenzung; es giebt Oele, die in jedem Verhältniss in Alkohol löslich sind. Ferner zeigen die einzelnen Theile des Crotonöls ein ausgesprochen verschiedenes Löslichkeitsverhältniss. Am leichtesten lösen sich die kratzend schmeckenden und die hautreizenden Theile; zwischen diesen und den am schwersten löslichen Theilen befinden sich Uebergänge, wo das Oel die Charaktere des nicht kratzenden Antheils besitzt, während die Löslichkeit in Alkohol zugenommen hat und es sich in dieser Beziehung dem kratzenden Antheil nähert.

Die Thatsache der verschiedenen Löslichkeit des nicht schmeckenden Antheils deutet auf sich allmählig vollziehende chemische Veränderungen im Oele, als deren letztes Resultat vielleicht die Abspaltung der Säure aus ihrem Glycerid angesehen werden kann. Vielleicht erklärt sich die zunehmende Löslichkeit des Oels auch so, dass mit zunehmendem Alter eine mir nicht näher bekannte Fettsäure freigemacht wird, welche durch ihre Beimischung das an sich ganz unlösliche Crotonolglycerid im Alkohol in Lösung hält.

Während ich diesen Satz natürlich nur als eine Vermuthung aufstellen kann, lässt sich so viel mit grösserer Sicherheit behaupten, dass in manchen recht alten Sorten von Crotonöl überhaupt kein Crotonolsäureglycerid mehr existirt, sondern nur freie Crotonolsäure. Eine Trennung solcher Oele in die beiden von Senier angegebenen Bestandtheile ist dann natürlich ganz unmöglich.

Es sei mir erlaubt, als Anhang hier kurz das Oel der Samen von Jatropha Curcas zu erwähnen, welches bekanntlich gerade ebenso wie Crotonöl oder sogar noch stärker wirken soll. Nach F. M. Horn[2]) ist dasselbe in Alkohol nur wenig löslich. Vielleicht gilt diese Thatsache wie beim Crotonöl auch nur für frische Sorten,

[1]) Binz, Vorlesungen über Pharmakologie, 1886, 3. Abthlg., p. 827.
[2]) Zeitschrift für analyt. Chemie, Bd. 27, 1888, p. 163.



während bei alten die Löslichkeit eine viel bedeutendere ist. Für die chemische Aehnlichkeit dieses Oels mit dem Crotonöl hat sich wenigstens schon Buchheim ausgesprochen.

b) Ueber die Darstellung der Crotonolsäure.

Selbstverständlich muss man zu Versuchen über die Darstellung der Crotonolsäure erst sicher sein, dass man ein gutes, d. h. unverfälschtes Crotonöl vor sich hat. Im Archiv der Pharmacie [1]) ist kürzlich folgende Prüfung als empfehlenswerth angegeben worden, wobei ich aber gleich bemerke, dass sie auf die Menge der freien Crotonolsäure gar keine Rücksicht nimmt. Die Angabe lautet:

„Crotonöl. Specifisches Gewicht 0,94—0,96. Im doppelten Volumen heissen, absoluten Alkohols löslich. Prüfung auf nicht trocknende Oele: 2 Volumen des Oels, nach Zusatz von 1 Volumen rauchender Salpetersäure und 1 Volumen Wasser kräftig geschüttelt, dürfen nach 1—2 Tagen weder ganz, noch theilweise erstarren. Auf trocknende Oele: Wird 1 g des Oels in einer Mischung von 5 g Chloroform und 10 g Weingeist gelöst und nach Zusatz von 0,9 g zerriebenen Jods und 1,2 g gepulverten Quecksilberchlorids in einem verschlossenen Glase unter öfterem Umschütteln bei Seite gestellt, so erfolge innerhalb 1 Stunde Entfärbung der Mischung; nach weiterer Zugabe von 0,1 g Jod muss sie die röthliche Farbe mindestens 1 Stunde lang bewahren. Bei dieser Reaction ist innerhalb 1 Stunde vollständige Entfärbung eingetreten, wenn das Crotonöl nicht mit Olivenöl versetzt war, da letzteres ein geringeres Jodadditionsvermögen besitzt. Fügt man nun 0,1 g Jod hinzu und schüttelt bis zu dessen Lösung, so entfärbt sich die Mischung abermals nach kurzer Zeit, wenn Leinöl oder Mohnöl vorhanden sind, während bei reinem Crotonöl die Färbung noch Stunden lang bestehen bleibt."

Oele, welche alle diese Proben geben und somit unverfälscht sind, eignen sich zur nachstehenden Darstellung der wirksamen Säure deshalb noch lange nicht in gleicher Weise. Ich benutzte vielmehr am liebsten solche, welche recht viel freie Säure enthielten, da das Abspalten der freien Crotonolsäure aus ihrem Glycerid auf chemischem Wege ohne Schädigung der Wirksamkeit nur bei grösster Mühe gelingt. Ich stellte daher mir die Säure nur aus dem Gemisch freier Säuren, welche im Rohöl enthalten sind, dar, und empfehle folgendes, mir von Prof. Kobert [2]) angegebenes Verfahren.

Der in Alkohol leicht lösliche Theil des käuflichen oder selbst ausgepressten Crotonöls wird mit heissgesättigter Barytlösung im Ueberschusse auf dem Wasserbade einige Zeit innig verrührt. Bei 50 cc Substanz genügt dazu, falls man energisch rührt, ½ Stunde. Es bildet sich dabei ein weisser, steifer Brei, der mit kaltem destillirten Wasser anhaltend verrührt und durch Decantiren gewaschen wird, indem der überschüssige Baryt, Farbstoffe und die in Wasser löslichen

---

[1]) Bd. 227, 1889, p. 337. Vgl. auch ibid. p. 360.
[2]) Dasselbe wurde bereits in der Chemikerzeitung 1887, Nr. 28, von Prof. Kobert veröffentlicht.



Verbindungen der Essigsäure, Buttersäure und Tiglinsäure mit Baryum dabei entfernt werden. Dann bringt man den Brei auf ein Filter, wäscht von Neuem, lässt das Wasser abtropfen, entfernt die letzten Reste durch Erwärmen im Vacuum und verreibt die steife Masse mit Aether zu wiederholten Malen. Dabei bleiben die Barytsalze der Stearin-, Palmitin- und Laurinsäure ungelöst, während ölsaures und crotonolsaures Baryum in Lösung gehen und nach Verdunsten des abfiltrirten Aethers als gelbe halbflüssige Seife quantitativ gewonnen werden. Diese Seifenmasse behandelt man mit Alcohol absolutus, wobei der crotonolsaure Baryt sich löst, der ölsaure aber nicht. Aus der alkoholischen Lösung wird der Baryt durch vorsichtigen Zusatz von H_2SO_4 ausgefällt und das Filtrat, welches die Crotonolsäure enthält, verdunstet.

Die Crotonolsäure wird bei energischer Behandlung mit Barytwasser in der Hitze zerstört, und dies ist die Hauptschwierigkeit bei ihrer Darstellung. Aus diesem Grunde habe ich auf die Darstellung der Säure aus dem Crotonolglycerid zunächst ganz verzichtet.

So unvollkommen obige Vorschrift der Darstellung den Specialisten des Fettfaches auch erscheinen mag, so genügte sie doch, um gleich bei der ersten Benutzung derselben durch das Haus E. Merck eine Crotonolsäure zu liefern, welche chemisch und physiologisch mit der von mir dargestellten übereinstimmt und die von Buchheim dargestellte und im Besitze des hiesigen pharmakologischen Institutes befindliche an Wirksamkeit übertrifft. Diese geringere Wirksamkeit der Buchheim'schen Säure veranlasst mich zu folgender Erklärung dieser Thatsache.

Senier giebt an, der für das Crotonöl charakteristische Geschmack sei an ein in Alkohol lösliches Baryumsalz bei seinen Untersuchungen gebunden gewesen; in meinem Versuch bestätigt sich diese Angabe Senier's. Mit der Löslichkeit dieses kratzend schmeckenden Agens, d. h. des crotonolsauren Baryums in Alkohol verlieren die Versuche Buchheim's von dem Momente an, wo er an die Untersuchung der durch fractionirte Fällung mit Chlorbaryum erhaltenen Niederschläge ging, ihren quantitativen Werth. Vergegenwärtigen wir uns den Gang derselben nochmals in Kürze, so finden wir sowohl für den leicht in Alkohollösung gegangenen Theil des Crotonöls, als auch für den schwer löslichen von Buchheim die gleiche Methode der Untersuchung und Trennung des nach Entfernung der flüchtigen und festen Fettsäuren zurückgebliebenen, die charakteristischen Eigenschaften des Crotonöls in ausgeprägtester Weise zeigenden Oels angewandt. Der durch Chlorbaryum aus dem Gemenge der freien Säuren jedesmal erhaltene Niederschlag wird mit Weingeist gekocht; das aus der Lösung beim Erkalten herauskrystallisirende oleïnsaure Baryum ergiebt in so reiner Form erhalten bei der quantitativen Bestimmung die für das oleïnsaure Baryum erforderlichen procentischen Zahlen. Es ist kein Zweifel vorhanden, dass in dem Gemenge der Säure, das Buchheim in seiner früheren Arbeit als Crotonölsäure beschrieb, die Oleïnsäure einen Bestandtheil bildete, der ebenso wie die flüchtigen und festen Fettsäuren ohne Bedeutung für die Wirkung des Crotonöls ist. Diese Entdeckung ist durch die Anwendung des Weingeists nicht nur nicht gehindert, sondern im Gegentheil gefördert worden, weil es

Buchheim jetzt möglich wurde, quantitative Bestimmungen an den Krystallen des oleïnsauren Baryums mit der nöthigen Sicherheit auszuführen. In kochendem Weingeist ist das oleïnsaure Baryum in geringem Masse löslich und scheidet sich beim Erkalten der Lösung in Krystallen aus, das crotonolsaure Baryum dagegen löst sich auch in kaltem Alkohol und scheidet sich erst beim Verdunsten desselben aus. Es ist wohl anzunehmen, dass, wie auch Buchheim es ausspricht, bei der Fällung durch Chlorbaryum das oleïnsaure Baryum sich zuerst ausscheidet, woher Buchheim in den ersten Niederschlägen aus den Krystallen und dem in Alkohol nicht gelösten Theil für das oleïnsaure Baryum charakteristische Procentzahlen finden konnte, während in den weiteren Niederschlägen sich eine Differenz zwischen den Procentzahlen des in Alkohol unlöslichen Theils und den aus der Alkohollösung sich ausscheidenden Krystallen geltend macht. Vielleicht ist dies so erklärlich, dass in den weiteren Niederschlägen die Menge des crotonolsauren Baryums zu gross war, um völlig in 75%igem Alkohol gelöst zu werden; ein Theil desselben blieb zurück, brachte den Procentgehalt des oleïnsauren Baryums an Baryum zum Sinken und veranlasste bei der Untersuchung der jedesmal zuletzt erhaltenen und bei Seite gestellten Niederschläge den charakteristischen Geschmack und die hautentzündende Wirkung der Crotonolsäure. Auf die von Buchheim für die Sättigung der Crotonolsäure angegebenen Zahlen I. 17,791, II. 17,811 % BaO kann aus den angeführten Gründen nichts gegeben werden, sie beziehen sich offenbar nur auf durch die Gegenwart von crotonolsaurem Baryum verunreinigtes oleïnsaures Baryum.

Aus diesen Betrachtungen geht hervor, dass die Werthe 17,7 und 17,8 % BaO im crotonolsauren Baryt noch zu hoch sind, da immer noch viel oleïnsaurer beigemischt war. Dazu stimmt, dass bei einer von mir vorgenommenen Bestimmung sich 7,8 % weniger an BaO ergaben. Es ist also wahrscheinlich, dass der von mir gefundene Werth von 10 % BaO im crotonolsauren Baryum der Wahrheit näher liegt. Eingehendere Analysen zu machen muss ich als Mediciner durchaus den Fachchemikern überlassen.

Für die Unreinheit der Buchheim'schen Präparate spricht endlich, dass ich bei Prüfung derselben sie viel weniger giftig fand, als die von mir selbst dargestellten. Man wird kaum einwenden können, dass sie zersetzt waren, da sie äusserlich gut conservirt aussahen, namentlich das crotonolsaure Natrium und die freie Crotonolsäure.

Zum Schluss will ich noch bemerken, dass die von mir dargestellte Crotonolsäure selbst bei wochenlangem Abkühlen auf — 10° C. nicht fest wurde.

III. Pharmakologischer Theil.

1. Bisher angestellte pharmakologische Versuche.

Bei Registrirung der bisher angestellten pharmakologischen Versuche folge ich hauptsächlich Strumpf[1]), der mir bis zum Jahre 1855 das in dieser Beziehung Wichtige zu liefern scheint.

Die ersten Versuche mit Crotonöl wurden von Pelletier und Caventou 1818 ausgeführt. Diese Forscher experimentirten an Fliegen und einer Amsel. „Die Fliegen litten nach Aufsaugen von Zucker, welcher mit etwas Crotonöl getränkt war, an Schwäche und Lähmung der Flügel und starben binnen 3—4 Stunden. Eine Amsel erbrach nach 3 Minuten, als ihr 0,1 g Crotonöl eingegeben worden waren. 0,2 g riefen Erbrechen, Convulsionen, Mattigkeit, Abgang einer dicken, schwärzlichen Materie durch den After, am folgenden Tage den Tod hervor. Oesophagus und Verdauungskanal waren entzündet. Landsberg gab dagegen einer Taube 5 Tropfen ohne Erfolg.

Auf Hunde wirkt das Crotonöl in kleinen Gaben abführend, in grösseren Gaben entzündend, purgirend und Brechen erregend. Conwell sah bei 2 Tropfen keine Entzündung des Darms; nach 12 Tropfen dagegen schien der Hund stark zu leiden und erbrach wiederholt. Die Schleimhaut des Magens und Dünndarms war stark entzündet, Colon und Rectum weniger. Als einem Hunde nach Unterbindung der Vena portarum 12 Tropfen Oel in den Dünndarm gebracht wurden, erfolgte kein Durchfall; aus diesem werthlosen Versuche schliesst Conwell, dass zur Wirkung des Crotonöls seine Resorption nothwendig sei. Hertwig sah bei Hunden auf 10 und 20 Tropfen anhaltende Diarrhöe, aber nicht den Tod eintreten; auf 5 Tropfen erfolgte dagegen gar keine Darmentleerung. Ebenso beobachtete Landsberg nach 20 Tropfen Erbrechen und Purgiren, aber keine weiteren Nachtheile. Ein Kaninchen ertrug 15 Tropfen ohne jede Wirkung. Bei einem Pferde veranlassten 30 Tropfen heftige Entzündung des Darmkanals und schleunigen Tod (Moiroud). Ein an Rotz leidendes Pferd bekam nach 28 g nur Durchfälle.

Conwell spritzte 5 Tropfen Crotonöl in die Vena jugularis eines Hundes; nach Verlauf einiger Minuten brach dieser wiederholt, nach 12 Minuten entleerte er fäculente und schleimige, mit Blut gefärbte Massen; 2 Minuten später starb er. Die Schleimhaut des Magens, des Dünndarms, zum Theil auch des Dickdarms war im höchsten Grade entzündet. Hertwig sah bei einem Hunde nach 2 Tropfen, bei einem Pferde nach 8 Tropfen, die beide Male in die Vena jugularis gespritzt wurden, den Tod unter „heftigen Zufällen" eintreten. In beiden Fällen war der Darm entzündet. Cramer brachte 18 Tropfen einem Pferde in die Vena jugularis. Nach 15 Minuten traten Krämpfe ein, augenscheinlich Schmerzen im Leibe, nach 25 Minuten Lähmung

[1]) Strumpf, Systematisches Handbuch der Arzneimittellehre, Bd. 2, 1855, p. 294.

der hinteren Extremitäten und bald darauf der Tod. Das Rectum war entzündet.

Buchheim[1]) und Krich stellten folgende Versuche an:

1. 0,3 g crotonolsaures Natron wurden einer Katze unter die Haut des Nackens gebracht und die Wunde sorgfältig geschlossen. Es entstand eine sehr heftige Entzündung, infolge deren sich die Haut um den ganzen Hals abstiess. Trotz dieser heftigen Einwirkung war nicht der geringste Einfluss auf die Darmentleerungen bemerkbar.

2. Krich rieb sich 3 Tropfen, 9 Stunden später 6 Tropfen und am andern Morgen 12 Tropfen Crotonöl in die Bauchdecken. Folge war nur locale Entzündung, aber kein Durchfall.

3. Einer Katze wurden 0,205 g Crotonöl in Form einer Emulsion in die Jugularvene injicirt. Unmittelbar nach der Injection schien sich das Thier ganz wohl zu befinden; nach 20 Minuten trat eine Entleerung fester Fäces und Erbrechen ein, das sich mehrmals wiederholte; dabei war die Respiration sehr beschleunigt, das Thier wurde immer schwächer und starb nach 2 Stunden. Bei der Section zeigten sich die Lungen stark hyperämisch und die rechte Herzhälfte mit Blut überfüllt. Im Magen befand sich etwas Schleim und Galle; der Dickdarm enthielt Fäces von normaler Consistenz. Die Schleimhaut des ganzen Darmkanals und die übrigen Unterleibsorgane zeigten normale Beschaffenheit.

4. Eine Katze erhielt 0,176 g Crotonöl in ein Stück Fleisch gefüllt. Nach 1 Stunde Erbrechen, das sich später noch einmal wiederholte, doch frass das Thier den grössten Theil des Erbrochenen wieder auf. Nach 2 Stunden erfolgte eine halbflüssige, 2 Stunden später eine wässerige Ausleerung.

5. Eine Katze erhielt 0,045 g Crotonöl in die Jugularvene. Dieselben Erscheinungen wie bei dem sub Nr. 3 angeführten Thiere. Der Tod erfolgte erst nach 4 Stunden. Die Section ergab eine starke Hyperämie der Brustorgane, am Darm fanden sich keine abweichenden Erscheinungen.

6. Als einer Katze 0,038 g desselben Crotonöls in Fleisch gehüllt gegeben wurde, trat nach 9 Stunden und dann wieder nach 20 Stunden flüssige Darmentleerung ein.

7. Einer grossen Katze wurde 0,214 g Crotonolsäure in die Jugularvene injicirt. Sofort trat eine starke Verengerung der Pupillen ein. Gleichzeitig wurde das Athmen sehr frequent; dann trat Erbrechen einer etwas mit Blut gemischten Flüssigkeit auf, und nach 15 Minuten erfolgte der Tod. Bei der Section fanden sich die Gefässe der Dura mater stärker mit Blut gefüllt als in den früheren Versuchen; auch das Gehirn war hyperämisch, zeigte aber keine Extravasate. Dagegen enthielten die stark hyperämischen Lungen grosse Blutergüsse, die Schleimhaut der Trachea war mit blutigem Schaum bedeckt und die rechte Herzhälfte mit dunklem Blute überfüllt. Magen und Darm waren normal.

In Versuch 3 und 7 war nahezu die gleiche Menge Oels angewandt worden, bei 3 indifferentes Crotonöl, bei 7 rohe Crotonolsäure.

[1]) Virchow's Archiv Bd. 12, p. 1.



Das spätere Erfolgen des Todes bei 3 führt Buchheim darauf zurück, dass das indifferente Crotonöl im Organismus, bevor es zur Wirkung kommen könnte, erst eine Umwandlung, ja vielleicht eine vollständige Verseifung erleiden müsse.

Buchheim[1]) fasst seine Ergebnisse in folgende Sätze zusammen.

Nur die freien Säuren der Gruppe des Crotonöls und ihre löslichen Salze besitzen wirksame Eigenschaften. Ihre Glyceride, wie wir dieselben im Ricinusöl und in dem von den freien Säuren befreiten Crotonöl finden, zeigen sich ebenso indifferent wie die übrigen Glyceride. Auf der äusseren Haut lässt sich das Verhalten der Glyceride nicht von dem der gewöhnlichen Fette unterscheiden. Ebenso rufen sie im Munde gar keine Wirkung hervor. Auch im Magen verhalten sie sich ohne Zweifel wie die übrigen Fette. Erst dadurch, dass sie im Duodenum zerlegt werden, kann ihre Wirkung zu Stande kommen. Die frei gewordenen Säuren müssen auf die Darmschleimhaut in derselben Weise einwirken, wie sie es auf der äusseren Haut, im Munde etc. thun. Da die Crotonolsäure auf der äusseren Haut ungleich intensiver wirkt als die Ricinolsäure, so muss sie sich im Darmkanal natürlich dem entsprechend verhalten. Die nächste Folge der so hervorgerufenen Reizung der Darmschleimhaut ist beschleunigte peristaltische Bewegung. Durch diese werden die wirksamen Stoffe rasch weiter geführt, so dass sie immer wieder auf neue Partien der Darmschleimhaut einwirken können. Hat die Reizung der Darmschleimhaut einen höheren Grad erreicht, was beim Ricinusöl erst nach grösseren Dosen, beim Crotonöl in den meisten Fällen geschieht, so tritt wohl auch eine vermehrte Secretion, kurz ein acut verlaufender Darmkatarrh ein.

Bei dem käuflichen Crotonöl, in welchem ein Theil der Crotonolsäure sich bereits in freiem Zustande befindet, gestaltet sich der Vorgang etwas complicirter. Wegen jenes Gehaltes an freier Säure wirkt dasselbe nicht nur entzündungserregend auf die äussere Haut, sondern auch auf die Schleimhaut des Mundes, Schlundes und Magens. Bei den kleinen Mengen des Crotonöls, die man innerlich anzuwenden pflegt, kommt es jedoch gewöhnlich zu keiner ausgebildeten Entzündung, wohl aber tritt bisweilen Erbrechen ein. Im Duodenum kommt zu der Wirkung der bereits vorgebildeten freien Säure auch noch die der durch Pancreassaft aus dem Glycerid abgespaltenen, und es erklärt sich daher, warum auch in diesem Falle die abführende Wirkung besonders hervortritt.

Gegen diese Buchheim'sche Theorie der Crotonölwirkung hat Radziejewski[2]) eingewandt, dass in die Haut eingeriebenes oder in die Venen eingespritztes Crotonöl ebenfalls drastisch wirke. Was den ersten Punkt anlangt, so erwidert Buchheim darauf, dass bei Menschen bis jetzt noch kein Fall constatirt worden ist, wo Crotonöl, nur in die Haut gerieben, sicher abführend gewirkt habe, ohne dass es gleichzeitig in den Darmkanal gelangt war. Ebenso sei, meint Buchheim, noch kein Fall bekannt, wo Crotonöl, unter die Haut gebracht, abführend gewirkt habe. Auch die nach intravenöser

[1]) Archiv der Heilkunde Bd. 14, 1873, p. 22.
[2]) Arch. für Anatomie, Physiologie und wissenschaftl. Medicin, 1870, p. 37.

Application eintretenden Erscheinungen hätten mit der Abführwirkung nichts zu thun.

Den von Conwell, Hertwig und Cramer angestellten Experimenten, die oben erwähnt wurden, spricht Buchheim ihre Beweiskraft ab.

Mayet und Hallé[1]) machten Versuche an Hunden und kamen zu dem Schluss, 1 g Crotonöl per os bringe keine bemerkenswerthe Wirkung hervor; 1,2 g nur Durchfälle; hingegen führten 4 Pillen von je 0,2 g Crotonöl, von denen der Hund etwa eine bei sich behielt, also 0,2 g Crotonöl in Pillenform, den Tod des Hundes bis zum andern Morgen herbei, wobei heftiges, blutiges Erbrechen und blutige Durchfälle erfolgten.

Ein anderer Hund erhielt im Laufe von 45 Tagen 10 g Crotonöl; nach der letzten Gabe von 2 g erfolgte der Tod. Bei der Section fanden sich im ganzen Tractus intestinalis bis zum Dickdarm hinab keine auffälligen Veränderungen ausser der Entzündung einiger Peyerscher Drüsenhaufen. Die Schleimhaut des Dickdarms bot Veränderungen wie bei Dysenterien. Sie war verdickt, schwärzlich verfärbt, mit pseudomembranösen Fetzen bedeckt, zeigte alte, in Vernarbung begriffene und neue Ulcerationen; Perforation fand sich nicht, auch keine Spur von Peritonitis. Aus diesem Versuche folgern Mayet und Hallé, dass das Crotonöl bei inneren Gaben zwar den Tod herbeiführen könne, aber nur in beträchtlichen und wiederholt eingeführten Gaben; das Crotonöl sei allerdings ein Gift, führe aber in der einmaligen Dosis von selbst mehreren Grammen den Tod in der Regel nicht herbei, wegen des stets nach der Einnahme erfolgenden Erbrechens, wodurch das Gift zum grössten Theil wieder entfernt wird. In grossen wiederholten Dosen könne es dagegen durch Entzündung des Dickdarms zum Tode führen.

Eine Unterstützung findet diese Meinung Mayet's und Hallé's von der relativen Wirkungslosigkeit selbst grosser einmaliger Dosen Crotonöls durch eine Reihe in der Literatur aufgeführter Vergiftungen, von denen ich später noch zu sprechen haben werde.

Um die durch Drastica entstehenden Veränderungen im Verdauungstractus zu studiren, hat L. Butte[2]) Hunden Colchicin, Veratrin, Crotonöl und Coloquinthenextract theils per os, theils subcutan in letaler Dosis beigebracht, und stets Entzündungs- und Ulcerationserscheinungen gefunden, die jedoch je nach der Natur des Giftes Verschiedenheiten zeigten. Colchicin und Veratrin bewirken Injection und Ecchymosirung des Duodenums und Jejunums, welche nach Colchicin intensiver ist und tiefer (auf $^3/_4$ des Jejunums) sich erstreckt als nach Veratrin. In beiden Fällen kommt es zu Ulcerationen in der Mitte des Duodenums. Die nach Colchicin sind kleiner, rund und scharf begrenzt, wie mit einem Locheisen herausgeschlagen,

[1]) Schmidt's Jahrbücher der gesammten Medicin, Bd. **150**, p. 140. Das mir nicht zugängige Original steht Annales d'hygiène publ., janvier 1871. Nach Lewin heisst der zweite der beiden Forscher Hallet.

[2]) Recherches expérimentales sur les lésions intestinales produites par les poisons dit drastiques (Colchicine, Veratrine, huile de croton et coloquintes). Ann. d'hyg. publ., T. **15**, 1886, p. 347.



die nach Veratrin etwas grösser, weniger scharf begrenzt, mit einer Erhabenheit (élevure) im Centrum. Der Dickdarm ist nach beiden Intoxicationen mässig hyperämisch. Nach Ingestion von Crotonöl per os finden sich analoge Befunde, doch ist die Injectionsröthe im Jejunum viel stärker und der Dickdarm bleibt intact. Nach Coloquinthen dagegen finden sich Ulcerationen im Duodenum, das Jejunum bleibt intact, der Dickdarm aber zeigt heftige Entzündungserscheinungen. Die Veränderungen waren, ausgenommen beim Crotonöl, gleich, ob nun die Beibringung per os oder subcutan geschah, was Butte sich daraus erklärt, dass die in den Kreislauf gebrachten Drastica, mit Ausnahme des Crotonöls, durch den Darm ausgeschieden werden.

2. Die Versuche der Pathologen über die Eiterung erregende Wirkung des Crotonöls.

Das nachstehende Capitel musste aus drei Gründen dieser Arbeit einverleibt werden. Erstens wird unser Oel thatsächlich der Haut sehr oft noch jetzt vom Volke bei Gelegenheit der Behandlung mit dem noch zu besprechenden Lebenswecker incorporirt; zweitens sind die Versuche der Pathologen mit so absoluter Nichtberücksichtigung der chemischen Zusammensetzung des betreffenden Crotonöls ausgeführt worden, dass dies hier wohl erwähnt zu werden verdient. Drittens haben diese Versuche endlich ein sicheres, eindeutiges und für die Pharmakologie und Pathologie gleich wichtiges Resultat ergeben.

Die Thatsache, dass man durch subcutane Einspritzung von Crotonöl, falls dieselbe hinreichend gross ist und ohne Cautelen vorgenommen wird, Eiterung und Fieber erzeugen kann, ist eine längst bekannte, der ich hier keineswegs historisch nachgehen will. Allen denen, welche jedoch fernerhin solche Versuche zu machen beabsichtigen, sei hiermit — da sie von vorliegender Abhandlung doch nur dies eine Capitel hier lesen werden — ein für allemal gesagt, dass die entzündungserregende Wirkung des Crotonöls, abgesehen von seinem Gehalt an Essigsäure, Ameisensäure etc., welche sich besser für sich allein prüfen lassen, proportional ist seinem Gehalte an freier Crotonolsäure. Da nun der Gehalt des käuflichen Oels an freier Crotonolsäure sehr stark schwankt, so ist selbstverständlich auch die Reizwirkung, welche gleiche Dosen des Oels ausüben, keineswegs immer die gleiche. Wer ein sich in seiner Wirkung gleichbleibendes Präparat haben will, muss die Crotonolsäure benutzen, welche nach der oben (S. 30) gegebenen Vorschrift, dargestellt von E. Merck, in den Handel gebracht wird und sich, wie die Erfahrung Prof. Kobert's zeigt, jahrelang unverändert hält. Ob man dieselbe als freie Säure oder als Natronseife oder Kaliseife einspritzt, ist für die phlogogene Wirkung ohne Belang.

Gehen wir nun auf die Arbeiten über das Zustandekommen der Crotoneiterung etwas näher ein.

Die Frage, ob das Zustandekommen der subcutanen Eiterung an die Gegenwart niederer Organismen gebunden ist oder nicht, war

ungemein schwer zu entscheiden. Einer der wichtigsten hierher gehörigen, oft wiederholten Versuche betrifft eben unser Crotonöl. Nachdem Uskoff[1]) nämlich die Frage im negativen Sinne beantwortet hatte und Orthmann[2]) eine nicht ganz einwurfsfreie Antwort gegeben hatte, verfuhr W. J. Councilman[3]) auf den Rath Cohnheim's folgendermassen.

Ein sehr feines Glasrohr wurde an dem einen Ende zugeschmolzen und in die auf diese Weise erzeugte dünne Glaskapsel mittelst einer feinen Glaspipette einige Tropfen einer Mischung von 1 Theil Crotonöl mit 5 Theilen Olivenöl eingebracht. Unmittelbar vor der Einfüllung war die Oelmischung eine Weile zum Kochen erhitzt worden, Glaskapsel und Pipette wurden zu jedem Versuche neu hergestellt, die gefüllte Glaskapsel noch direct über der Flamme eines Bunsen'schen Brenners erhitzt und alsdann auch an dem noch offenen Ende zu- und abgeschmolzen. Die so entstandene, in der Regel 2—3 cm lange, mit verdünntem und sicher organismenfreiem Crotonöl gefüllte Glaskapsel wurde alsdann durch einen kleinen Schnitt unter die Rückenhaut eines Kaninchens gebracht und im Unterhautzellgewebe eine Strecke weit fortgeschoben. Niemals in den 16 Versuchen, die Councilman an 7 Kaninchen ausgeführt, hat dieser Eingriff irgend eine Reaction nach sich gezogen. Vielmehr blieben die Kapseln in allen Fällen leicht fühlbar und bequem beweglich, die kleine, einige Male vernähte Hautschnittwunde heilte rasch und glatt und öfters so vollkommen, dass ihr Sitz kaum noch zu entdecken war, und die Strasse im Unterhautzellgewebe, durch welche die Glaskapsel vorgeschoben war, zeigte niemals eine Verdickung oder anderweite Abweichung von der Umgebung. Nach verschiedenen Zeiträumen, die zwischen 3 Tagen und 2 Wochen schwankten, in jedem Falle aber erst nach vollständiger Heilung der kleinen Wunde, wurden nun die Glaskapseln mit den aussen auf die Haut aufgesetzten Fingern zerbrochen, was stets ohne Mühe gelang, und ausnahmslos entstand nun binnen weniger Tage eine mehr oder weniger dicke, undeutlich fluctuirende Beule an dem Sitz der zerbrochenen Glaskapsel. Beim Anschneiden erwies sich der Inhalt der Beule als Eiter, der von weisser Farbe, zäh und dicklich, kurz die bekannten Eigenschaften des Kanincheneiters darbot. In derartigem Eiter ist es wegen des reichlichen körnigen Detritus, der stets darin enthalten ist, äusserst misslich, nach Mikrococcen zu forschen, immerhin will ich ausdrücklich erwähnen, dass die in mehreren Fällen von Councilman unternommene Untersuchung des Eiters und des umgebenden Zellgewebes auf Mikroorganismen erfolglos ausgefallen ist. Endlich darf ich noch hervorheben, dass in einem Controlversuch, bei dem die Glaskapsel statt mit Crotonöl mit 1%iger Kochsalzlösung gefüllt war, die Eiterung nach dem Zerbrechen des Röhrchens völlig ausblieb, statt ihrer entstand daselbst eine derbe Beule, und bei der Untersuchung fand man die Glastrümmer von solidem Bindegewebe eingekapselt.

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. **86**, p. 150.
[2]) Ibidem Bd. **90**, p. 549.
[3]) Ibidem Bd. **92**, p. 217.

Somit haben auch diese Versuche, bei denen der Zutritt von Mikroorganismen von aussen her scheinbar mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen war, zu demselben Ergebniss geführt, zu dem auch Orthmann gelangt war, dass nämlich zur Erzeugung einer eitrigen Entzündung es der Gegenwart und Thätigkeit von Mikroorganismen nicht nothwendig bedarf, sondern dass auch gewissen chemischen Körpern, z. B. dem Crotonöl, dieses Vermögen innewohnt. Dass diese Thatsache unsere anderweitig gewonnenen Erfahrungen nicht tangirt, denen zufolge die eitrigen Entzündungen, welchen wir, sei es in der Chirurgie, sei es in der inneren Medicin, begegnen, sicher in ihrer ungeheuren Mehrzahl auf infectiösen Einflüssen beruhen, betont Councilman ausdrücklich.

Natürlich bedurften diese wichtigen Versuche der Wiederholung, Variirung und Bestätigung. Eine solche ist in mehreren aus dem pathologischen Institute zu Greifswald hervorgegangenen Arbeiten enthalten, welche über die Ursachen der subcutanen Entzündung und Eiterung 1887 von Prof. Grawitz und Dr. W. de Bary [1]) angestellt wurden.

Bezüglich der Resorption differenter öliger Substanzen prüften Grawitz und de Bary zunächst das Terpentinöl. Methodisch angestellte Prüfungen ergaben, dass dasselbe ein keimtödtendes Mittel ersten Ranges sei. Hinzusetzungen von dicken trüben Aufschwemmungen des Staphylococc. pyog. aur. zu reinem Terpentinöl kamen deshalb niemals zur Geltung. Terpentinöl, mit oder ohne Eitercoccen, bei Kaninchen und Meerschweinchen subcutan injicirt, erzeugte wohl Entzündung, aber keine Eiterung. An Hunden wirkte das Terpentinöl bei subcutaner Einspritzung als eitererregendes Mittel par excellence. Der dabei gebildete Eiter war keimfrei.

Untersuchungen mit Crotonöl ergaben, dass dasselbe im Gegensatz zu dem so antiseptisch wirkenden Terpentinöl ein Mittel ist, welchem keineswegs eine abschwächende Einwirkung auf das Wachsthum und die Vermehrung der Eitercoccen zukommt. Bei subcutanen Injectionen zeigte sich das sterilisirte Crotonöl als entzündungserregendes Oel, welches bei Kaninchen in kleinen Mengen wässerige oder fibrinöse Ausscheidung in die Gewebe bedingt, in grösseren Dosen ätzt, toxisch wirkt und unter Umständen Eiterung bedingen kann. Bei Anwesenheit von Eitercoccen erfolgt die Eiterung sicher.

Diese Untersuchungen von Grawitz und de Bary, auf deren interessante Einzelheiten hier nicht eingegangen werden kann, haben den Beweis erbracht, 1. dass bei Hunden und Kaninchen Eitercoccen allein im normalen subcutanen Gewebe eine Entzündung nicht bedingen können; 2. dass chemische Substanzen verschiedener Art, von denen einige allerdings Stoffwechselproducte von Spaltpilzen sind, an sich, frei von Bacterien, in der Subcutis unter Umständen Eiterung bedingen können, und, in richtiger Menge und Concentration bei der richtigen Thierart angewandt, ausnahmslos bedingen müssen; 3. dass gewisse chemische Mittel, in gewisser Concentration in die Subcutis gebracht, daselbst die Gewebe für das Wachsthum der Eitercoccen

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. **108**, p. 67; Deutsche med. Wochenschr. 1889, Nr. 23 und 35.



geeignet machen. „Daraus folgt, dass überall, wo unter völliger Integrität der Haut in der Subcutis Eiterungen mit Coccen oder Bacterien vorkommen, vor oder mit diesen Coccen Eiterungen stattgefunden haben müssen, welche den Boden für die Coccenwucherung vorbereitet haben, und dass gewisse chemische Substanzen als solche vorbereitende Gifte wirken können."

Zu diesen Substanzen, welche schon in minimalen Mengen das Gewebe zu einer Eiterung sehr disponirt machen und in grösserer Menge, eventuell selbst ohne Bacterien, Eiterung erzeugen, gehört nach unseren beiden Autcren eben auch das Crotonöl.

Ganz unabhängig von diesen Forschungen wurde die uns interessirende Frage aber auch noch anderweitig in Angriff genommen. So kamen Kreibohm und Rosenbach[1]), nach einer Mittheilung des Letzteren auf dem Chirurgencongress 1888, bei ihren Experimenten zu Resultaten, welche denen von Grawitz und de Bary entsprechen. Es gelang ihnen nämlich, durch subcutane Einspritzungen von sterilem metallischem Quecksilber bei Hunden Eiterung ohne Bacterien hervorzurufen. Aehnliche Resultate erzielte Kaufmann[2]) unter Schmiedeberg mit dem Digitoxin. Behring[2a]) gelang dasselbe bei subcutaner Einspritzung von sterilem Cadaverin an Kaninchen.

Eine weitere Bestätigung der Resultate von Grawitz und de Bary lieferte de Christmas[3]). Nach diesem Forscher erregen local reizende Substanzen ebenfalls selbst nach der Sterilisation noch Eiterung, und zwar leicht bei Hunden, aber sehr schwer bei Kaninchen. Die Eiterung ist nach ihm eine Reaction der Gewebe gegen gewisse chemische Substanzen, mögen diese durch lebende Keime oder durch reine chemische Vorgänge erzeugt werden. Daher wirken Abkochungen von Staphylococcus aureus auch noch, wofern sie nur genügende Mengen von Ptomatinen enthalten.

Dem entsprechend macht A. Fränkel[4]) die Angabe, dass bei Kaninchen Injection von ptomatinfreien Staphylococcen und Streptococcen selbst in grossen Mengen in Hauttaschen nichts schadet oder höchstens eine minimale Eiterung bedingt; dass dagegen bei Zusatz von Crotonöl sofort die heftigste Eiterung erfolgt.

In Zweifel gezogen wurden die obigen Ergebnisse dagegen von A. Nathan[5]), der bei Hunden nach Subcutaninjection von Ammoniak, Silbernitrat und von Terpentinöl die Eiterung nur inconstant auftreten sah und sie auf eingedrungene Mikroorganismen bezieht, die bei Aussaat in Reagenzgläsern nicht zur Entwicklung kommen.

Auf die Einwände aller weiteren Autoren gegen Grawitz und de Bary einzugehen halte ich nicht für nothwendig. Das Crotonöl spielt bei keinem dieser Einwände eine Rolle.

Neue Versuche, welche Grawitz mit Bartscher[6]) und mit Kracht angestellt hat, haben ergeben, dass keine einzige der beim

[1]) Langenbeck's Archiv für klinische Chirurgie Bd. **37**, 1888, p. 737.
[2]) Arch. für exp. Path. u. Pharm. Bd. **25**, 1889, p. 397.
[2a]) Deutsche med. Wochenschr. 1888, Nr. 32.
[3]) Annales de l'institut Pasteur Vol. **2**, 1888, Nr. 9.
[4]) Wiener klinische Wochenschrift 1888, Nr. 30—32.
[5]) Langenbeck's Archiv Bd. **37**, 1888, p. 875.
[6]) Virchow's Archiv Bd. **116**, 1889, p. 116.

Menschen im Eiter gewöhnlich getroffenen Coccen bei den Versuchsthieren als specifische Entzündungserreger aufzufassen sind; es gehören vielmehr unbedingt noch Ptomatine oder andere dem Organismus nachtheilige Chemikalien dazu, um Eiterung zu erregen, wie z. B. Crotonöl.

Gegenüber den Einwänden, welche gegen seine und de Bary's Arbeit betreffs der Eiterung durch bacterienfreie chemische Reizung von Christmas, Nathan u. A. erhoben worden sind, hat Grawitz neue Versuche angestellt, welche ergaben, dass das dem Terpentineiter anhaftende Oel nicht die geringste Hemmung auf das Wachsthum von wirklich im Eiter vorhandenen Coccen ausübt, sowie dass der bei Hunden durch Terpentinölinjection entstandene Eiter sich bei Anwendung jeden Verfahrens als keimfrei erwiesen hat. Das Gleiche lässt sich vermuthlich ebenso sicher für den Crotonöleiter nachweisen.

Keimfreier Hundeeiter wirkt, der Nährgelatine selbst in nur in geringer Menge zugesetzt, wachsthumshemmend auf die Eitercoccen, und reiner concentrirter keimfreier Eiter tödtet die Mikroorganismen. Beim Absterben der Eitercoccen in Abscessen kommt nicht nur die schädigende Wirkung des Eiters in Betracht, sondern auch die Metschnikoff'sche Phagocytose.

Damit schliesse ich meine Uebersicht der Literatur dieser Frage. Meine eigenen Versuche über die phlogogene Wirkung des Crotonöls werden weiter unten zur Sprache kommen.

3. Toxikologische Casuistik.

Schon das blosse Arbeiten und Hantiren mit den Samen von Croton Tiglium (Einpacken, Schälen, Pulverisiren) ist durch den dabei eingeathmeten oder verschluckten Staub nicht ohne Gefahr für die Arbeiter, indem heftige Reizung und Entzündung der Conjunctiva, der Schleimhaut der Nase, des Mundes bis in den Rachen, ja bis in die Trachea hinab bewirkt wird.

So erzählt Pereira[1]), dass ein Arbeiter, welcher 8 Stunden lang mit dem Ausschütten von Säcken mit Crotonsamen beschäftigt war, zuerst Brennen im Munde, der Nase und den Augen bekam, dann Schmerz in der Magengegend verspürte, dann, von Schwindel befallen, zusammenstürzte. Er befand sich in einem Zustande von Collaps; die Haut war kalt, die Pupillen erweitert, der Athem kurz und beschleunigt, der Puls klein, 85 pro Minute, die Magengegend heiss, gespannt, schmerzhaft. Er klagte über Taubsein der Zunge, Schmerzen im Kopf und im Epigastrium, die noch durch mehrere Tage andauerten. Durchfall trat nicht ein, welche letztere Erfahrung nach Schauenstein wohl die Behauptung zweifelhaft erscheinen lässt, dass blosses Riechen an dem Oele oder dem Samen schon Purgiren hervorrufen könne.

Da die Samen bei uns eine ärztliche Anwendung kaum haben, sind Vergiftungen durch sie höchst selten.

Schon der Genuss von 1—2 Samen bewirkt nach Maschka

[1]) J. Maschka, Handbuch der gerichtlichen Medicin, Bd. 2, 1882 (Schauenstein) p. 590.



heftige Schmerzen im Unterleibe und reichliche Darmentleerungen. Dazu stimmt freilich nicht, dass nach Polak[1]) im Gilan'schen Marschlande die Einwohner häufig 2—3 Samenkörner als Abführmittel einnehmen, ohne danach zu erkranken. Die Menschen müssen dort viel unempfindlicher gegen das Mittel sein als wir. Nach Maschka genügen 8—16 Körner, um Hunde in wenigen Stunden zu tödten. 30 Körner tödteten binnen wenigen Tagen ein Pferd.

Häufiger ist es das Crotonöl, welches bei unvorsichtigem ärztlichen Gebrauche Veranlassung zu Vergiftungen geben kann und auch schon mehrfach gegeben hat. In der That sind es meist medicinale Vergiftungen, sei es durch Gebrauch zu grosser Dosen oder durch Verwechslung, indem aus Irrthum das für äusserliche Anwendung verordnete Crotonöl innerlich genommen oder statt eines anderen Medicamentes (einmal statt Leberthran) genossen wurde. Hierher gehören Fälle, wie der von Orfila berichtetete oder der von Adams, wo ein crotonölhaltiges Liniment getrunken wurde. Beide werden noch besprochen werden.

Auch der von Taylor erzählte, im Jahre 1838 in Oxford vor dem Gerichte verhandelte Fall der Tödtung eines Pferdes durch die zu grosse Dosirung des verordneten Crotonöls durch einen Thierarzt ist hierher zu rechnen. Es waren in diesem Falle 15 Tropfen verabreicht worden, und das Pferd, an dem die Schleimhaut des Maules geschwellt war und sich ablöste, ging unter grossen Schmerzen zu Grunde. Es hatte aber wahrscheinlich schon früher und vielleicht grössere Gaben Crotonöls eingegossen erhalten, denn 15 Tropfen scheinen doch kaum genügend, den Tod eines Pferdes zu verursachen, da nach Wilmer 29—30 Tropfen ohne Nachtheil bei Pferden gegeben werden können. Vgl. darüber auch S. 33.

Zu absichtlicher Vergiftung werden Crotonpräparate höchst selten angewandt. Hierher gehört eine von d'Acosta stammende Notiz, welche sich bei Clusius[2]) findet: „Improbae mulieres illarum provinciarum (Indiae) suis maritis parum aequae quatuor grana sive nucleos (Crotonis Tiglii) edendos praebent, ut eos interimant.“ Ob sich seit dem Jahre 1605, wo diese Zeilen niedergeschrieben wurden, die Verhältnisse des ehelichen Lebens in Indien gebessert haben, ist mir nicht bekannt.

Ein weiterer solcher Fall wird von Mayet und Hallé[3]) berichtet. In Verviers wurde 3 Personen Crotonöl in der absonderlichen Weise beizubringen versucht, dass ihnen beim Abendessen grosse Erdbeeren aufgetischt wurden, deren Stiel ausgerissen worden war, und in die dadurch entstandene Höhlung war Crotonöl getropft worden. Jeder der drei ass nur eine Erdbeere; dennoch trat bei zweien von ihnen Brechreiz, Erbrechen und Durchfall auf, während der Dritte mit blossem Brennen im Munde und leichter Uebelkeit davon kam. Versuche zeigten, dass man auf diese Weise in eine Erdbeere etwa 0,2 g Crotonöl einbringen kann.

Den ältesten Fall einer zufälligen Vergiftung durch Croton-

[1]) Persien, das Land und seine Bewohner, Bd. 2, 1865, p. 220.
[2]) l. c. p. 292.
[3]) Annal. d'hygièn. publ. 1871, jan.

und zwar durch die Samen, berichtet Geoffroy[1]). Bei einem Spaziergang auf den Cap-Verdischen Inseln fand er und seine Begleiter an den Zweigen reife Früchte hängen, welche sie für Mandeln hielten und assen. Sie schmeckten ihnen allen recht gut, aber nach 2 Stunden trat bei allen heftiges Erbrechen auf. Nur einer, welcher einige Schluck Schnaps getrunken hatte, blieb verschont, und deshalb tranken sie nun alle Schnaps und wurden allmälig wieder hergestellt. Die giftige Frucht wurde als die von Croton Tiglium bestimmt.

Von den tödtlich verlaufenen Fällen von Crotonvergiftung, welche genauer bekannt geworden sind, ist folgender unter den älteren der bemerkenswertheste.

Es ist dies der von Orfila[2]) beschriebene Fall, in welchem es sich um einen Typhuskranken in der 4. Woche handelte. Der Kranke nahm aus Versehen 10 g zu Einreibungen in den Unterleib bestimmten Crotonöls. $^3/_4$ Stunden nachher fand ihn Orfila in folgendem Zustande: Die Haut war kalt und von kaltem Schweiss bedeckt, der Puls sehr schwach, die Respiration mühsam, die Fingerspitzen und Hände, der Umkreis der Augen und die Lippen zeigten eine bläuliche Färbung, wie in dem algiden Stadium der Cholera; die Zunge fühlte sich kalt an. Der Magen war sehr empfindlich bei Berührung. Patient machte vergebliche Anstrengungen zu erbrechen. Alle Bemühungen, Erbrechen herbeizuführen, hatten nur den Erfolg, dass ein Auswurf von zähem Schleim zu Tage gefördert wurde, der sichtlich von Crotonöl gefärbt war. Mittlerweile nahmen die Vergiftungserscheinungen mit erschreckender Schnelligkeit zu. Sie mussten zum Theil wohl dem Schwächezustande des Patienten, in Folge seines Typhus zugeschrieben werden. Etwa $1^1/_2$ Stunden nach Einnahme des Oels erfolgten plötzlich ungeheuer reichliche Ausleerungen. Patient klagte über Schmerz längs der Speiseröhre und zeigte eine sehr heftige Empfindlichkeit des Leibes gegen Berührung. Die Haut wurde immer kälter, die Respiration mühsamer, die Cyanose dehnte sich über die ganze Körperfläche aus. Die Haut war schliesslich unempfindlich, und Patient starb 4 Stunden nach erfolgter Vergiftung unter asphyctischen Erscheinungen. — Die Section ergab keine Läsion der Magenschleimhaut, ausser einem geringen Grade der Erweichung; auch im Darm konnte ausser den für Typhus charakteristischen Ulcerationen keine Veränderungen nachgewiesen werden.

Dr. Mauvezin[3]) berichtet folgenden Fall. Ein 6 Jahre altes, an Impetigo labii sup. leidendes Mädchen nahm aus Irrthum 3 g Crotonöl in einer Tasse Milchkaffee zu sich. Ausser über den abscheulichen Geschmack klagte das Kind nur über leichtes Brennen am Isthmus faucium. Bald darauf lebhafte Schmerzen im Epigastrium und $^3/_4$ Stunden währendes Erbrechen, worauf 4stündiger, ruhiger Schlaf folgt, aus dem das Kind munter und mit Appetit erwacht. Die noch vorhandenen Schmerzen im Epigastrium schwanden nach dem Genuss einer Suppe völlig. Am folgenden Morgen war die Gesundheit wieder hergestellt. Im Ganzen waren zwei mässig copiöse

[1]) Dictionnaire des sciences médicales. Paris 1813, tome 7, p. 411.
[2]) Traité de Toxicologie, Bd. 2, 1843, p. 108.
[3]) Gaz. des hôp. 1869, p. 74; referirt nach Schmidt's Jahr. Bd. 145, p. 21.



Stühle erfolgt. Das Crotonöl war von ausgezeichneter Wirkung und zog auf der Haut sofort Blasen. Ob die Suppe hier vielleicht antidotarisch gewirkt hat, bleibt unentschieden.

Dr. Smoler[1]) berichtet über folgenden Fall. A. F., 43 Jahre alt, Laborant, nahm aus Versehen statt Leberthran 1/4 Unze eines nicht chemisch reinen Crotonöls. Sofortiges heftiges Brennen im Schlunde und Magen; bald darauf profuse Diarrhöe. Die Zahl der Stühle betrug nach Aussage des Patienten 100. Der Kranke bot bei weiterer Beobachtung folgende Symptome. Die äussere Haut kühl, Hände und Zehen leicht cyanotisch; Pupillen gleich weit, Sinne intact; Sensibilität der Haut ungestört; Kältegefühl; Schwäche und Abgeschlagenheit. Die hintere Rachenwand leicht geröthet; Zunge mässig belegt; Puls klein, 64; Respiration mühsam und nicht beschleunigt; 12 Athemzüge in der Minute; normale, aber schwache Herztöne; Unterleib etwas aufgetrieben, bei Druck etwas empfindlich; Flüssigkeit in den Därmen nachzuweisen. Das Erbrechen hört auf, die Diarrhöe gleichfalls. Die Verordnung bestand in Folgendem: Mixtura oleosa mit Aqua laurocerosi, zum Getränk Milch und Mandelmilch. Ferner kalte Umschläge auf den Kopf, Klystire mit Opium und Eiswasser. Unter Fortsetzung der Behandlung, und ohne dass die Fortschritte der Genesung bemerkenswerthe Momente boten, wurde Patient nach 14 Tagen als geheilt entlassen.

Dr. Crothers[2]) beschreibt einen weiteren Fall. Eine phthisische Dame nahm aus Versehen einen Theelöffel voll Crotonöl und empfand augenblicklich heftige, brennende Schmerzen, worauf starkes Erbrechen eintrat. Magnesia, später Soda mit Milch, wurde gegeben. Darauf Besserung, der Puls fiel von 130 auf 90. Trotzdem erreichte der schon vorher vorhandene Collaps einen hohen Grad und machte die Anwendung von Aether, Wein und äusserer Wärme nothwendig. Am andern Morgen starker Schmerz im Unterleibe und Rectum; Fieber und mässiger Durchfall. Stärkeklystire mit Opium, Opium auch innerlich. Darauf schnelle und vollständige Heilung.

In dem schon erwähnten, von Mercer Adams[3]) berichteten Falle hatte ein 49jähriger Mann, der im Spitale zu Dumfries in Behandlung war, ein Liniment, welches neben Terpentinöl und Campher 13,5 g Crotonöl enthielt, irrthümlich als zu innerlichem Gebrauche bestimmt angesehen und auf einmal verschluckt. Nach wenigen Minuten empfand er heftiges Brennen im Munde und im Schlunde bis hinab in den Magen und bekam krampfhafte Erstickungsanfälle, so dass er in furchtbare Unruhe gerieth; heftiger Brechreiz stellte sich ein, aber erst nach längerer Zeit schmerzhaftes Erbrechen und intensiver Durchfall. Gereichte Brechmittel erwiesen sich wirksam. Er bot das Bild von hochgradigem Collaps, war blass, im Gesicht und an den Lippen cyanotisch, die Haut am ganzen Körper kalt, der Puls klein, fast unfühlbar. Allmählig hob sich die Herzthätigkeit und die Temperatur, die Entleerungen wurden seltener, heftige Schmerzen im

---

[1]) Allg. Wiener med. Zeitung Bd. **10,** 1860; referirt nach Schmidt's Jahrb. Bd. **106,** p. 289.

[2]) Dublin Press April 1852, ref. nach Schmidt's Jahrb. Bd. **78,** p. 164.

[3]) Schmidt's Jahrb. Bd. **90,** p. 295.

Unterleibe dauerten aber noch fort. Am 4. Tage wurde die Schleimhaut der Zunge und des Schlundes in Fetzen abgestossen; am 6. Tage konnte Patient als genesen betrachtet werden bis auf grosse allgemeine Schwäche, welche erst nach einiger Zeit endlich wich.

Unter dem Titel „Der Baunscheidtismus vor Gericht"[1]) findet sich in der Litteratur ein Fall aus Baden beschrieben, der eine tödtliche Wirkung des Crotonöls bei äusserer Application wahrscheinlich macht. — Ein 70jähriger, dabei nicht hinfälliger Greis, Emphysematiker, liess sich einen Mann kommen, der während des deutsch-französischen Krieges von einem französischen Arzt das Baunscheidtiren erlernt hatte. Dieser machte über die ganze vordere Brustseite bis zum Nabel hinab, zu beiden Seiten der Wirbelsäule und an den Waden unzählige Einstiche und rieb sie sodann mit dem dazu gehörigen „scharfen Oele" ein. Zwei Tage darauf starb der von keinem Arzte behandelte Kranke unerwartet, nachdem er seit der Operation das Bett nicht mehr verlassen, nicht mehr gegessen, sich im Bett herumgewälzt und über eine Last im Leibe geklagt hatte. Bei der gerichtlichen Section fand sich eine stark entzündliche Röthung der Serosa des Dünndarms mit starker Injection der Blutgefässe, die Schleimhaut gleichfalls hoch geröthet, geschwellt und von der Muscularis leicht zu trennen. Die Schleimhaut des Magens von gleicher Beschaffenheit; die Consistenz des Magens sehr mürbe, so das er am Pförtner einriss. Die Gerichtsärzte gaben darauf ihr Gutachten dahin ab, dass der Tod durch eine hochgradige und weitverbreitete frische Entzündung des Magens und Darmkanals erfolgt und diese durch einen von aussen durch die Haut beigebrachten Stoff (Crotonöl) entstanden sei. Das genannte scharfe Oel, oft auch als „Lebenswecker" bezeichnet, ist nämlich ein Gemisch von Crotonöl mit irgend einem indifferenten fetten Oele.

Es braucht gegenüber diesem Falle, wo das äusserlich angewandte Crotonöl doch höchst wahrscheinlich die Ursache für die schweren Darmerscheinungen wurde, die Frage gar nicht näher erörtert werden, welche Beweise für oder gegen die Wirkung des Crotonöls von der intacten äusseren Haut aus vorliegen, da das Oel ja hier in Wunden gerieben wurde. Uebrigens ist es, wie Adolf Winter bei Besprechung des eben citirten Falles angiebt, bei den Thierärzten eine alte Erfahrung, dass Crotonöl durch (recht grobes) Einreiben in die äussere Haut (reflectorisch?) eine Wirkung auf den Darm äussert. Bei Pferden soll diese Application fast sicheren Erfolg haben.

Eine definitive Entscheidung des obigen so wenig genau beobachteten Falles ist natürlich nicht möglich; ich glaube jedoch, dass sowohl bei den baunscheidtirten Menschen wie bei den eingeriebenen Thieren die Hautläsionen eine Resorption von Oel nicht ganz unmöglich erscheinen lassen. Wie viel resorbirt werden muss, um toxisch zu wirken, lässt sich nicht feststellen, aber meine weiter unten anzuführenden Versuche mit Veneninjection werden zeigen, dass schon minimale Mengen vom Blute aus giftig wirken. Uebrigens ist es gerade, was den Menschen anlangt, beim Crotonöl nach Maschka

---

[1]) Aerztliche Mittheilungen aus Baden 4, 1874; referirt nach Schmidt's Jahrb. Bd. 164, p. 295.



oft sehr auffallend, dass verschiedene Individuen sehr verschiedene Empfindlichkeit für dasselbe zeigen; andererseits ist auch eine gewisse allmählige Gewöhnung an relativ grosse Dosen schon öfters beobachtet worden. So sah Cowan bei einem Erwachsenen nach 0,036 g unseres Oels die heftigsten Erscheinungen bis zum Collaps, allerdings schliesslich in Genesung ausgehend, auftreten. Derselbe Autor sah aber auch bei einem 4jährigen Kinde, welches durch Versehen einen ganzen Theelöffel voll Crotonöl erhalten hatte, die natürlich heftige Vergiftung in Genesung ausgehen. Fälle, in denen 2—4 g zwar intensive Vergiftungserscheinungen, aber nicht den Tod bewirkten, sind mehrere bekannt; ja in einem Falle soll selbst eine Dose von 15 g Crotonöl, statt Leberthran genommen, nur hochgradigen Collaps, aber nicht den Tod bewirkt haben.

Ein interessanter Fall von Crotonölvergiftung, begutachtet von der medicinischen Fakultät in Graz, findet sich bei Maschka[1]).

Bei einem 60jährigen Manne, welcher seit Jahren seinem Hausarzte als leberkrank galt, waren asthmatische Anfälle und endlich plötzliche Lähmung der rechten Körperhälfte eingetreten. Da mehrere Tage lang kein Stuhl erfolgte und die zur Herbeiführung desselben angewandten Mittel, wie Klystire und dergl., ohne Wirkung blieben, so versuchte der behandelnde Arzt zuerst durch Einreiben von Crotonöl auf Brust und Unterleib auf den Darm zu wirken, und als auch dieser Versuch fehlgeschlagen war, schritt der Arzt zur innerlichen Anwendung von Crotonöl, und zwar in folgender Weise. Er gab aus einem mit Crotonöl gefüllten Fläschchen in einen mit Olivenöl gefüllten Löffel 2—3 „schwache“ Tropfen Crotonöl und liess das Gemisch durch die Wärterin einflössen. Letztere erhärtete eidlich vor Gericht, dass es sich wirklich nur um 3 Tropfen gehandelt habe.

Schon 2½ Stunden nach dem Eingeben erfolgte reichliche dünnbreiige, dunkelbraune Stuhlentleerung, und der Kranke klagte über Schmerzen im Halse. Bald folgten ähnliche profuse Entleerungen, welche fast 10 Stunden hindurch rasch aufeinander erfolgten. Der Unterleib wurde aufgetrieben; bei Berührung desselben äusserte der fast bewusstlose Kranke durch Geberden heftigen Schmerz. Die ohnehin schon gesunkenen Kräfte verfielen rasch; es entwickelte sich Lungenödem und der Kranke starb 23 Stunden nach der Darreichung des Oeles. Die Darmentleerungen hatten schon 11 Stunden vorher aufgehört.

Der Fall wurde zur Kenntniss des Gerichts gebracht, und bei der 2 Tage nach dem Tode vorgenommenen Autopsie fanden sich an Brust und Unterleib zahlreiche mohnkorn- bis erbsengrosse, rothbraun gefärbte, rundliche Flecke, welche theils mit Krusten bedeckt waren, theils in ihrer Mitte eine stecknadelkopfgrosse Eiterpustel enthielten. In dem mässig blutreichen Gehirn war in der linken Grosshirnhemisphäre aussen vom Ventrikel ein apfelgrosser, breiig zerfliessender, dunkelgelblich gefärbter Herd. In der Lunge reichliches Oedem; die Aortenklappen verdickt und rigid. Ausgebreitete atheromatöse Processe in der Aorta. Leber verkleinert.

Der Magen enthielt eine geringe Menge bräunlicher Flüssigkeit;

[1]) Handbuch der gerichtl. Medicin Bd. 2, 1882, p. 585.

seine Schleimhaut aufgelockert, verdickt, schiefergrau pigmentirt. Die Gedärme schon von aussen intensiv geröthet; die Schleimhaut des ganzen Darmrohres geschwellt, dunkelroth; sein Inhalt stellenweise ganz blutig, stellenweise eine chocoladeartige Masse darstellend. Die Peyer'schen Plaques stark geschwellt.

Den letzten Fall von Crotonvergiftung beschrieb Prof. Hugo Schulz[1]) in Greifswald.

Er erfuhr durch Zufall von einem seiner Zuhörer, dass dieser während einer im Juli dieses Jahres von ihm gehaltenen Vorlesung von den zur Demonstration herumgegebenen Crotonsamen genossen und danach sehr intensive Wirkungen an sich wahrgenommen habe. Er bat den betreffenden Schüler, ihm so weit als möglich nähere Daten zur Verfügung zu stellen. Schulz veröffentlicht den Bericht, weil er zeigt, wie energisch selbst eine kleine Menge Crotonsamen unter gewissen Verhältnissen wirken kann.

„Um 8¼ Uhr Vormittags nahm ich von den herumgereichten Semina Tiglii einen Samen, biss etwa den 4. Theil davon ab und zerkaute ihn. Der Geschmack war anfangs nicht gerade unangenehm, nach einigen Secunden indes schon gleich dem einer ranzig gewordenen Wallnuss, worauf ich die zerkaute Masse ausspie. Nach etwa 5—10 Minuten, in welcher Zeit ich, um den Geschmack los zu werden, häufige Schluckbewegungen machte, bemerkte ich ein stark brennendes, kratzendes Gefühl auf dem hinteren Theile der Zunge und im ganzen Pharynx, verbunden mit einem Hitzegefühl daselbst.

„In den folgenden 15—20 Minuten merkte ich, wie die erwähnten Erscheinungen, gleichmässig fortschreitend, den Oesophagus hinab bis in den Magen gingen. Mit dem Eintritt in den letzteren stellten sich heftige, ziehende Magenschmerzen ein, die sich bis zur Unerträglichkeit steigerten. Ich muss bemerken, dass ich an jenem Morgen noch nichts genossen hatte. Dabei empfand ich das Gefühl der Uebelkeit, kalter Schweiss trat mir auf die Stirn, zum Erbrechen kam es indes nicht.

„Im Anschluss an die Magenschmerzen entwickelte sich stark vermehrte Darmperistaltik. Ich fühlte und hörte deutliches Kollern im Leibe. Bald stellte sich — es war gegen 9 Uhr — heftige Kolik und starker Stuhldrang ein.

„Aus der Vorlesung eilte ich direct nach Hause, musste aber bereits bei einem nahe gelegenen Wirtshause einkehren, da ich den Stuhldrang nicht länger aushalten konnte. Die Defäcation erfolgte äusserst rasch; sie war völlig wässerig. Um das brennende Gefühl zu beseitigen, genoss ich ein Glas Bier und ein Butterbrot, konnte dieses jedoch nicht verzehren, da sich wieder heftiger Stuhldrang einstellte. Auf dem weiteren Wege nach Hause musste ich abermals einkehren. Im Ganzen hielt die Wirkung bis Mittag an, so dass 9 oder 10 Darmentleerungen bis dahin erfolgten. Weitere Beschwerden empfand ich nicht."

Der betreffende Student war von grosser, kräftig gebauter Figur. Der Umstand, dass er am Morgen des Tages noch nichts zu sich genommen hatte, liess wohl die Crotonwirkung sich so rasch und

[1]) Therap. Monatshefte 3, 1889, Febr., p. 89.

heftig entwickeln. Nach Schulz wiegen 100 Samen 24,2 g, also ein einzelner im Durchschnitt 0,25 g. Der 4. Theil eines Samens würde mithin 0,06 g wiegen. Natürlich ist in dem vorliegenden Falle jedenfalls nur ein minimaler Bruchtheil des in dem zerkauten Samenstück enthaltenen Crotonöls in Wirkung getreten, wohl aber daneben etwas Croton-Ricin.

4. Eigene pharmakologische Versuche.

a) Versuche mit Application per os.

Die an Thieren bisher geprüften Wirkungen des Crotonöls bei innerer Anwendung entbehren eines besonderen Interesses. Sie zeigen zur Evidenz, dass der thierische Organismus einen Rückschluss auf den menschlichen nur in sehr bedingter Weise gestattet, andererseits dass auch bei den einzelnen Thierspecies sich die grössten Unterschiede in der wirksamen Dosis bemerkbar machen. So blieben 20—30 Tropfen bisweilen bei Hunden ohne jeden Erfolg, während, wie S. 42 berichtet wurde, 15 Tropfen ein Pferd tödteten. Doch müssen die angestellten Versuche insofern mit Reserve aufgefasst werden, als niemals zu constatiren gewesen ist, wie viel von der wirksamen Substanz etwa durch Erbrechen wieder entfernt wurde. In dieser Beziehung sind die oben wiedergegebenen Versuche von Mayet und Hallé interessant, wo ein Hund mehrere Gramm reines Oel ertrug, während 0,2 g in Pillenform den Tod bis zum andern Morgen bewirkten. Doch wird angegeben, dass Kaninchen 7 Tropfen ohne irgend eine üble Folge ertrugen. Kaninchen erbrechen nicht, und die Unwirksamkeit des Oels muss daher bei ihnen auf im Organismus der Thierspecies liegende Gründe bezogen werden.

Nach diesen Vorbemerkungen gehe ich zu meinen eigenen Versuchen über, welche die Ergebnisse der früheren Forscher entweder bestätigen oder widerlegen sollten.

Zu diesen Versuchen benutzte ich erstens ungetheiltes Crotonöl, das bei der Behandlung mit einem Ueberschuss (von dem doppelten Volumen) absoluten Alkohols sich so verhielt, dass etwa die Hälfte des in Anwendung gekommenen Oels sich in der Kälte wieder ausschied. Ich nenne dieses Oel in meinen Versuchen der Kürze wegen „käufliches Crotonöl". Zweitens wandte ich den in Alkohol löslichen Theil an, wobei immer absoluter Alkohol als Trennungsmittel benutzt wurde. Dieses Oel bezeichne ich in meinen Versuchen als „saures Crotonöl". Drittens benutzte ich den indifferenten Theil des Crotonöls, der sich nur sehr schwer in Alkohol löst, und verwandte erst den Rest, der nach 3maligem Aufschütteln mit einem Ueberschuss absoluten Alkohols als darin unlöslich erhalten wurde. Dies Oel bezeichne ich in meinen Versuchen als „neutrales Crotonöl". Viertens wurde von Prof. Kobert reine Crotonolsäure verwandt.

Versuch 1.

Ein junger Hase, 640 g schwer, erhielt 1 cc käufliches Crotonöl in Form einer Emulsion mit der Schlundsonde in den Magen. Tod nach 36 Stunden, ohne dass Durchfälle bemerkt worden waren, unter Lähmungserscheinungen.

Section. Der Magen stark ausgedehnt; von einer blutigen Flüssigkeit erfüllt; Schleimhaut in den oberen Partien, namentlich im Umkreis der Einmündung des Oesophagus, gelblich verfärbt; an den tieferen Partien herrscht ein braunschwarzer Farbenton. Im Dünndarm, in den oberen Partien, starke Injection und Hämorrhagien in die Schleimhaut. Diese Veränderungen nehmen nach unten zu an Intensität ab und verschwinden in der Mitte des Dünndarms ganz. Der Dünndarminhalt erscheint röthlich verfärbt; im Blinddarm wohlgeformte consistente Fäces, ebenso im Dickdarm. Die letzteren Theile wiesen keine Veränderungen auf.

Versuch 2.

Ein junger Hase, 740 g schwer, erhielt 0,5 cc sauren Crotonöls in Form einer Emulsion. Tod in 4 Tagen unter Mattigkeit, ohne dass Durchfälle aufgetreten wären.

Section. In den oberen Partien des Dünndarms einzelne Stellen, an denen die Schleimhaut stark geschwellt ist und Hämorrhagien zeigt. Die so veränderten Stellen nehmen grössere und kleinere Partien ein; zwischen ihnen Strecken, wo die Schleimhaut nur mässig geschwellt ist und mehr blass erscheint. 20 cm vom Pylorus entfernt beginnt eine Röthung, Schwellung und Ecchymosirung der Schleimhaut, die sich über 10 cm ausdehnt. Der Blinddarm und der Processus vermiformis bieten keine Veränderungen. Compacter Darminhalt in den unteren Partien; in den oberen flüssiger, nicht blutig verfärbter Inhalt. Im Magen leichte gelbliche Verfärbung der Schleimhaut, sonst keine Veränderung.

Versuch 3.

Kaninchen von 1500 g erhielt 3 Tropfen käufliches Crotonöl in Emulsion durch die Schlundsonde. Tags darauf compacte Darmentleerung, sonst keine Erscheinungen, ungestörter Appetit. — Nach 2 Tagen erhielt das Thier 6 Tropfen in Emulsion. Keine Erscheinungen im Laufe dreier Tage. Das Kaninchen erhielt jetzt 12 Tropfen in Emulsion durch die Schlundsonde; im Laufe zweier Tage keine Erscheinungen. Ebenso blieben 24 Tropfen, in derselben Form und Weise beigebracht, ohne jede Wirkung. Das Thier frisst gut und zeigt auch nicht die geringste Veränderung in seinem Wesen, obwohl es noch 8 Tage weiter beobachtet wurde.

Diese Versuche zeigen, dass Hasen gegen das Oel sehr empfindlich, Kaninchen aber unempfindlich sind.

Versuch 4.

Aus dem neutralen, dem sauren und dem käuflichen Crotonöl wurden Pillen bereitet, deren jede je 50 mg des entsprechenden Oels enthielt. Von diesen Pillen erhalten 3 Hühner, jedes von einer Sorte, an 2 aufeinander folgenden Tagen je 5 Pillen, und darauf an 3 Tagen hintereinander je 10, dann an 2 Tagen je 20, schliesslich je 30 Pillen, d. h. also binnen 2 Tagen 3,0 mg Oel.

Das Huhn, welches das neutrale Oel erhalten hatte, zeigte bis zuletzt gar keine Erscheinungen; das Huhn, welches käufliches Oel erhalten hatte, bekam nach der letzten Dosis Durchfälle; das dritte, mit den aus saurem Oel bereiteten Pillen behandelte, bekam schon nach 3 Mal 20 Pillen starke Durchfälle, die durch die letzte Gabe von 30 Pillen in hohem Masse gesteigert wurden, und starb 2 Tage nach der letzten Fütterung.

Section. Im Dünndarm eine 30 cm lange Strecke, wo die Schleimhaut diffus geschwellt und geröthet ist und zahlreiche punktförmige Hämorrhagien zeigt.

Dieser Versuch zeigt, dass Hühner gegen die Crotonwirkung sehr unempfindlich sind, so dass man mit dem neutralen Glycerid überhaupt keine Vergiftung erzielen kann.

Versuch 5.

Katze, 2650 g schwer, erhält 5 Tropfen saures Oel durch eine Oesophaguswunde in den Magen, darauf Unterbindung des Oesophagus, um das Erbrechen zu verhüten. Es stellen sich die schwersten Würgbewegungen ein, die Stunden hindurch dauern. Es erfolgt keine Darmentleerung bis zum Tode, der nach circa 15 Stunden eintritt.

Section. Der Magen, von rothgefärbter Flüssigkeit erfüllt, zeigt durchweg intensive Entzündung; die Falten sind stark geröthet und geschwellt, die Schleimhaut ist in grösserer Partie braunschwarz verfärbt. Die oberen Theile des Dünndarms zeigen Schwellung und Röthung der Schleimhaut; der Dickdarm zeigt stark ausgeprägte Entzündungserscheinungen; die Schleimhaut in ganzer Ausdehnung intensiv geröthet und geschwellt, auf der Höhe der Falten Epitheldefecte; massenhaft Hämorrhagien, theils fleckweise, theils punktförmig. Die Lungen zeigen stellenweise Infarctbildung und Infiltrationen, sowie enormes Emphysem, welches offenbar frisch ist.

Versuch 6.

Eine Katze, 3595 g schwer, erhält 5 Tropfen saures Crotonöl. Oesophagus und Pylorus werden sodann unterbunden. Tod nach 12 bis 14 Stunden.

Section. Der Magen zeigt eine nur mässige Entzündung; der Dünndarm ist völlig intact, der Dickdarm dagegen deutlich entzündet. Das Oel war völlig resorbirt.

Versuch 7.

Katze, 4300 g schwer, erhält 10 Tropfen saures Crotonöl: Oesophagus und Pylorus werden sodann unterbunden. Tod nach circa 14 Stunden. Keine Durchfälle.

Section. Magen in enormer Weise angeätzt; die Schleimhaut zeigt stellenweise Defecte, so dass die Muscularis frei liegt; der Entzündungsprocess hat an einigen Stellen sogar die Muscularis noch durchsetzt und die Serosa in Mitleidenschaft gezogen; diese zeigt hier massenhafte, dicht stehende, punktförmige Hämorrhagien. In anderen Partien ist die Schleimhaut braunschwarz verfärbt, weiterhin diffus geröthet und geschwellt. Die braunschwarze Verfärbung findet sich namentlich in der Gegend des Pylorus. Der Mageninhalt von einer braunrothen Flüssigkeit gebildet. Der Dünndarm zeigt keine Veränderung, der Dickdarm aber in der Ausdehnung von 3 cm Schwellung, Röthung und Hämorrhagien.

Versuch 8.

Katze, 3500 g schwer, erhält 45 Tropfen neutrales Crotonöl durch den nachträglich unterbundenen Oesophagus. Da im Laufe von 48 Stunden keine Erscheinungen und also auch kein Durchfall sich bemerkbar machen, wird das Thier getödtet.

Section. Keine Veränderungen im Magen, Dünn- und Dickdarm, obwohl alles Oel resorbirt ist.

An Hunden habe ich keine Versuche angestellt, da ich die auch dort nöthig gewesene Unterbindung des Oesophagus scheute.

Versuch 9.

Ein junges Schaf von über 5 kg Gewicht erhielt 2,5 g saures Crotonöl. Am andern Morgen, nach 24 Stunden, heftige Durchfälle. Dieselben dauern 7 Tage hindurch an, worauf völlige Wiederherstellung eintritt.

Versuch 10.

Ein Schaf von ähnlichem Gewicht erhielt in Form einer Emulsion 5 g neutrales Crotonöl. Im Laufe von 6 Tagen keine Erscheinungen.

Versuch 11.

Eine junge Ziege von 3400 g erhält 5,5 g saures Crotonöl in Milch gerührt per os durch die Schlundsonde und bekommt nach 12 Stunden Durchfall, der nie ganz wässerig oder gar blutig wird, aber eine ganze Woche andauert. Fresslust während dieser Zeit nur wenig vermindert. Alsdann völlige Erholung. 3 Wochen später erhält dieselbe Ziege, welche jetzt 4300 g wiegt, 6 g desselben sauren Oels unter 200 cc Milch vorgesetzt und säuft die ganze Portion spontan aus. Der Erfolg wie das vorige Mal, d. h. es besteht eine Woche lang dünnbreiiger Stuhl, dann Erholung.

Versuch 12.

Eine Ziege von 4100 g erhält 1,0 g Crotonolsäure eigener Darstellung unter 300 cc Milch gerührt vorgesetzt und säuft sie, trotzdem der Magen ziemlich voll ist, doch spontan aus. Sie zeigt danach schon nach 1 Stunde Zeichen heftigen Unwohlseins und entleert sehr bald dünnen Koth. Dies dauert 2 Tage an; dann wird sie wieder munterer, verlangt nach Futter und hat nach noch 7 Tagen wieder normalen festen Koth.

Versuch 13.

Ein Igel von 450 g erhält 50 mg der freien Crotonolsäure unter Milch vorgesetzt und säuft sofort die Hälfte (circa 40 cc) und über Nacht den Rest aus und bleibt ganz gesund.

Versuch 14.

Ein Igel von 480 g erhält Morgens 10 Uhr 250 mg freie Crotonolsäure unter 50 cc Milch vorgesetzt und säuft das ganze Quantum binnen 2 Stunden aus. Bis zum Abend nichts Abnormes wahrnehmbar, aber am anderen Morgen hat er flüssige Darmentleerungen. Annahme von Nahrung wird verweigert. Am folgenden Tage ist er so matt, dass er sich nicht mehr rollen kann; der Durchfall besteht noch immer. Am 4. Tage lässt der Durchfall nach, es erfolgt jedoch Abends unter Schwächeerscheinungen der Tod.

Section. Dünndarm an vielen Stellen stark geröthet; Inhalt in allen Darmtheilen flüssig. Magen und Dickdarm kaum verändert.

Vorstehende Versuche, welche sich auf Hasen, Kaninchen, Katzen, Schafe, Ziegen, Igel und Hühner erstrecken, sind geeignet für die schon referirte Beobachtung, dass das Crotonöl auf den Darm der Thiere eine ungleich geringere Wirkung zeigt, als auf den des Menschen, neue Daten zu liefern. In der Mehrzahl dieser Versuche gelang es mir überhaupt gar nicht, Abführung zu erzielen, und wo es mir gelang, waren die angewandten Dosen so gross, dass sie in gar keinem Verhältniss zu denen standen, die beim Menschen zur Erzielung des stärksten Effects genügend sind. In dem abweichenden anatomischen Bau, der ungleich geringeren Empfindlichkeit der Darmschleimhaut, in der abweichenden Beschaffenheit ihrer Secrete oder ihrer Nervenapparate müssen die Gründe für dieses abweichende Verhalten des thierischen Darmes gegenüber dem des Menschen gesucht werden. Es handelte sich in meinen Versuchen fast stets um toxische Dosen, die am meisten geeignet erscheinen mussten, die Möglichkeit des Zustandekommens einer Wirkung in dem Sinne, wie sie beim Menschen nach den kleinsten arzneilichen Gaben eintritt, am Thiere zu zeigen. Wo hierbei Durchfälle eintraten, ergab die Section Entzündungserscheinungen am Darm und Magen; diese waren überall vorhanden, wo saures oder käufliches Crotonöl, oder gar freie Crotonolsäure in Anwendung kamen, während Durchfälle nach den Oelpräparaten meist ausblieben. Hingegen hatte

das neutrale Oel, dessen Wirksamkeit an Menschen durch besondere Versuche noch nachträglich constatirt wurde, am Thier nie einen Effect; weder traten Durchfälle ein, noch machten sich Entzündungserscheinungen bemerkbar. Es ist aus diesem Verhalten ersichtlich, dass durchaus kein Anhaltspunkt dafür vorhanden ist, die Durchfälle lediglich von entzündlichen Reizungen der Darmschleimhaut abhängig zu machen, da trotz des entzündlichen Reizes meist keine Durchfälle erfolgt waren. Vielleicht unterstützt nur die entzündliche Reizung das Zustandekommen der Durchfälle, was die nach beiden Richtungen hin negativen Erscheinungen des Oels bei Anwendung neutralen Crotonöls erklären würde. Die innerliche Anwendung des Crotonöls am Thiere scheint auf Grund meiner Versuche jedenfalls nicht im Stande zu sein, die Frage nach der Art der Wirkung des Crotonöls bei Menschen genügend zu lösen. Hier können die Erscheinungen der Reizung doch nie den Grad erreichen, wie in obigen Versuchen am Thiere, wo sie gleichwohl in der Mehrzahl von keiner abführenden Wirkung begleitet waren; hier ist auch das neutrale Oel im Stande, in gleicher Weise Abführung zu bewirken wie das käufliche Crotonöl.

Die eigenthümliche Vertheilung der Entzündung in Versuch 5 veranlasste die nachfolgenden Versuche mit Unterbindung des Oesophagus und Pylorus. Es schien nämlich die starke Entzündung des Dickdarms, während der Dünndarm bis auf seine oberen, an den Magen grenzenden Partien völlig normale Verhältnisse bot, zu der Meinung zu berechtigen, es könne sich um eine Resorption und nachträgliche Ausscheidung des Entzündung erregenden Bestandtheils des Crotonöls handeln. Bestätigte sich diese Vermuthung, so lag es nahe ferner zu schliessen, dass auch die Application ins Blut, wie sie theils mit positiven, theils mit negativen Resultaten ausgeführt worden ist, eine Wirkung auf den Darm äussern würde. Die starke Anätzung des Magens in obigem Versuch schien die Möglichkeit einer Resorption nahe zu legen. Die folgenden 2 Versuche bestätigen die Annahme; es fanden sich in beiden Fällen ausgeprägte Entzündungserscheinungen im Dickdarm. Es ist oben angeführt worden, dass die Versuche mit intravenöser Application des Crotonöls, wie sie bisher angestellt worden sind, nicht geeignet erschienen, die Frage zu entscheiden, ob das Crotonöl bei dieser Application eine specifische Wirkung auf den Darm zeige. Es musste mir darum zu thun sein, die augenfälligen Fehler des Experiments, die die Ergebnisse jener Versuche als durchaus zweifelhaft erscheinen liessen, zu vermeiden. — Zeigte sich bei intravenöser Application ein charakteristisches Verhalten des Darmcanals, so konnte weiterhin gehofft werden, bei dieser Anwendungsweise auch eine Erklärung für das Zustandekommen der Wirkung zu gewinnen, denn zu der üblichen Erklärung, das Crotonöl wirke in Folge der Reizung der Darmschleimhaut abführend, passt doch die Thatsache ganz und gar nicht, dass bei stärkster Reizung und Entzündung meist jede abführende Wirkung in den Versuchen ausblieb.

b) Intravasculäre Versuche an Warmblütern.

Diese Gesichtspunkte mussten mich dazu veranlassen, Versuche mit Application des Crotonöls ins Blut zu machen. Dabei musste ich in erster Linie versuchen, die Experimente so viel als möglich ihrer deletären Nebenwirkung zu entkleiden. Die Schwierigkeiten, die sich dabei boten, waren, da es sich nur um kleine Oelmengen handeln konnte, gering. Ich konnte zwei Methoden versuchen: Lösung oder Emulsionirung des Oels. Der Aether als Vehikel erwies sich aber, wie bekannt, durchaus nicht als indifferent; es erfolgten Thrombosirungen und die Thiere starben an der Aetherwirkung an sich. Auch Alkohol als Vehikel war wenig brauchbar. Die Versuche mit Emulsionen, die in den ersten Jahren stets mit Soda, später auch mittelst Gummi arabicum hergestellt wurden, riefen zwar Fettembolien der Lungen hervor und tödten gleichfalls an sich, aber doch nur, wenn man zu schnell oder zu viel injicirt oder wenn die Emulsion schlecht ist. Gute Versuche konnte ich auch mit der Lösung des crotonolsauren Natriums in Wasser anstellen, obwohl natürlich auch hier wieder bei zu viel der Substanz die Seifenwirkung an sich störend wirken kann. Die Resultate meiner Versuche, die gefundenen anatomischen Veränderungen, sollen aber auch nur insofern für die Wirkung des Crotonöls für charakteristisch gehalten werden, als sie ihre Erklärung in der Wirkung des Vehikels oder der Form der Anwendung nicht finden.

Der Natur der Sache nach zerfallen die Versuche dieses Kapitels in solche mit neutralem Oel, mit käuflichem, mit saurem Oel und mit Crotonolsäure, resp. deren Alkalisalzen.

1. Versuche mit Injection von neutralem Oel mussten voraussichtlich am wenigsten giftig wirken, und erforderten daher die relativ grösste Menge von Substanz. Aus Gründen, welche später klar gemacht werden sollen, bringe ich gerade diese Versuche zuerst.

Versuch 15.

Eine Katze von 3200 g erhält 0,2 g eines von Prof. Kobert selbst dargestellten neutralen Crotonöls, mit Gummi arabicum und Zucker sehr gut emulgirt (zu 2 cc Flüssigkeit), langsam in die Jugularvene. Es erfolgt keine Vergiftung, nur frisst das Thier, vielleicht in Folge der heilenden Wunde, in den ersten 24 Stunden nichts. Selbst bei 14tägiger Beobachtung tritt weder Dyspnöe, noch Durchfall, noch sonst etwas Krankhaftes ein.

Dieser Versuch zeigt, dass 62 mg neutrales Crotonöl pro Kilo Thier von Katzen selbst bei Injection in die Halsvene ohne Störungen vertragen werden.

Versuch 16.

Eine Katze von 2535 g erhält 0,15 g neutrales Crotonöl, in 1 cc Aether gelöst, langsam in die Arteria femoralis in peripherer Richtung gespritzt. Gleich danach losgebunden, ist sie etwas trunken,

zeigt aber 3 Tage lang keine Crotonwirkungen. Alsdann stirbt sie an den Folgen des operativen Eingriffs am Bein.

Section. Darm und Magen ganz normal; ebenso auch die Lungen.

Dieser Versuch zeigt, dass 60 mg neutrales Crotonöl pro Kilo Thier bei Katzen auch vom Arteriensystem aus keine Crotonvergiftung hervorrufen.

Versuch 17.

Ein Schaf von 15 kg erhält 0,05 g neutrales Crotonöl in ätherischer Lösung in eine kleine Fussvene und bleibt ganz gesund. Nach 3 Tagen erhält es daher 0,1 g ebenso. Wieder keine Wirkung. Nach 3 Tagen erhält es 1,0 g ebenso und bleibt abermals selbst bei 8tägiger Beobachtung gesund.

Dieser Versuch zeigt, dass die enorme Dose von 133 mg neutrales Crotonöl pro Kilo Schaf vom Blute aus vertragen wird, selbst wenn man sich des anerkannt schlechten Vehikels, des Aethers, bedient.

Da die in den folgenden Abschnitten zu besprechenden Versuche es stets mit Dosen unter 133 mg pro Kilo Thier zu thun haben, so können wir schon im Voraus uns klar machen, dass alle dort zu besprechenden Symptome nicht auf das Vehikel, auch nicht auf mechanische Wirkungen des Oels zu beziehen, sondern als die eigentliche Crotonwirkung aufzufassen sind.

Meine Versuche 15—17 würden jedoch an Interesse sehr einbüssen, wenn ich nicht auch den Nachweis hätte führen können, dass das benutzte neutrale Oel wirklich Crotonglycerid war und nicht etwa irgend ein indifferentes Oel. Zu diesem Behufe verrieb ich beide zu den Versuchen benutzte Sorten, die von mir und die von Prof. Kobert dargestellte, mit frischem Ochsenpancreas und liess die zu Anfang ganz geschmacklose Verreibung 24 Stunden bei 30° C. stehen. Während dieser Zeit hatte sich ein ganz charakteristischer, äusserst nachhaltig kratzender Geschmack eingestellt. (Die weitere Isolirung der kratzenden Substanz daraus wird weiter unten noch besprochen werden.) Auch der folgende Versuch diente demselben Zwecke.

Versuch 18.

1 cc neutrales Crotonöl wird mit 2 cc nicht zersetztem, filtrirtem Pancreasauszug, welcher an sich ohne Wirkung war, 20 Minuten lang verrieben; die entstandene Emulsion wird unter tropfenweisem Wasserzusatz auf 10 cc gebracht und von dieser Menge einer Katze von 3450 g eine halbe Pravaz'sche Spritze voll, entsprechend nicht über 0,05 g Oel, sofort, aber langsam injicirt, und zwar in die Arteria femoralis in peripherer Richtung. Die Symptome nach dem Losbinden des Thieres waren folgende. Zuerst bestand 40 Minuten lang Dyspnöe und Myosis, und es gingen einmal compacte Fäces ab. Alsdann kam es zu anfallsweise auftretenden heftigen Schmerzen, anscheinend im Unterleibe, denn derselbe war sehr druckempfindlich. Bei jedem Paroxysmus krümmte sich das Thier und heulte. In den Pausen lag

es wie betäubt. Dieser Zustand hielt fast 36 Stunden an. Zuletzt wurde der Betäubungszustand ein dauernder und in demselben starb das Thier. Durchfall war nicht eingetreten.

Section. Magen und Dickdarm normal; im Dünndarm ist das unterste, etwa 30 cm lange Stück, auffallend geröthet und geschwellt. Die Schleimhaut zeigt hier mehrere ihres Epithels beraubte Herde. In den Lungen zahlreiche Blutaustritte.

Dieser Versuch zeigt, dass, wenn man das fettspaltende Pancreasferment mit dem neutralen Crotonöl einspritzt, im Blute ein Freiwerden von Crotonolsäure erfolgt, welche sich verseift und nun Erscheinungen macht, die wir gleich als für nicht neutrales Crotonöl charakteristisch kennen lernen werden.

2. Versuche mit Injection von käuflichem Crotonöl in das Gefässsystem wurden in grosser Anzahl ausgeführt. Ich erwähne davon die folgenden.

Versuch 19.

Katze, 3200 g schwer, erhält 0,025 g käufliches Crotonöl in Form einer Soda-Emulsion zur Vermeidung von Lungenembolien in die Arteria femoralis. 2 Minuten nach der Injection ist die Respiration 47 pro 1 Viertelminute, doch sinkt sie im Laufe von 10 Minuten auf 25. Der Puls in der gleichen Zeit 28. Vom Halter abgebunden und auf den Fussboden gesetzt, steht die Katze unbeholfen da, beginnt zu zittern, legt sich hin; Nasenflügelathmen, sichtbare Dyspnöe, dann richtet sie sich auf, macht unbeholfene Fluchtversuche, taumelt dabei und legt sich wieder hin. Die Pupillen sind ad maximum verengt; eine Kothentleerung tritt ein. Klägliches Geheul zeitweilig. Die Empfindlichkeit der äusseren Haut scheint herabgesetzt oder die Empfindungsleitung verlangsamt. Kneipen des Schwanzes bringt erst nach Verlauf von Secunden Schmerzensäusserung hervor. Diese Erscheinungen dauern 30 Minuten. Die Dyspnöe hat dann aufgehört; die Katze macht kräftige Fluchtversuche; die Pupillen wieder sichtbar, doch noch nicht von normaler Weite. Es stellt sich jetzt eine ausgesprochene Somnolenz ein; in den Käfig gesetzt, legt sich die Katze sofort zum Schlafen hin. In der Nacht, also nach 12—15 Stunden, erfolgt der Tod. Ausser der bald nach der Injection beobachteten Entleerung compacter Fäces waren bis zum Abend keine Durchfälle erfolgt; doch ergiebt die Besichtigung des todten Thieres eine Beschmutzung der Hinterbeine mit blutigem Koth. Es haben also in der Nacht blutige Durchfälle in mässiger Anzahl stattgefunden.

Section. In den Lungen Hämorrhagien mässigen Grades; am Pericardium keine Hämorrhagien. Die Organe des Bauches bieten keine Veränderungen bis auf den Darm. Dieser aber ist vom Pylorus bis zum Rectum hin in grober Weise verändert. In ganzer Ausdehnung dieser Strecke ist die Schleimhaut des Dünn- und Dickdarms diffus geschwellt. Im Gebiete dieser diffusen Schwellung findet sich, ebenfalls diffus, eine Röthung, welche im Allgemeinen der Höhe der Falten entspricht und dem ganzen Darm ein rothes, geflecktes Aussehen giebt, welches continuirlich von oben bis unten reicht; nur die

zwei unteren Drittel des Rectums sind frei. An mehreren Stellen, namentlich im mittleren Drittel des Dünndarms ist der Process nicht auf dem Stadium der Röthung und Schwellung stehen geblieben, sondern es ist hier zur ausgedehnten Epithelnecrose gekommen, und man sieht auf der gerötheten Schleimhautoberfläche weisse Fetzen necrotischen Gewebes. Die in der Gegend des Duodenums liegenden Mesenterialdrüsen sind markig infiltrirt und bedeutend vergrössert, zeigen jedoch keine Hämorrhagien. Der Darminhalt ist durchweg bluthaltig.

Versuch 20.

Katze, 2600 g schwer, erhält 0,05 g käuflichen Crotonöls in Form einer guten Soda-Emulsion in eine periphere Körpervene. Es erfolgt Verlangsamung des Pulses, enorme Dyspnöe, Tod nach 35 Minuten.

Section. In den Lungen ausgedehnte Hämorrhagien; in der Musculatur des Herzens gleichfalls Hämorrhagien. Im Darm keine Veränderungen.

Versuch 21.

Katze, 2485 g schwer, erhält 0,012 g käufliches Crotonöl in Form einer Soda-Emulsion in die Arteria femoralis. — Anfängliche Dyspnöe, die indessen keinen hohen Grad erreicht. Ausgesprochene Somnolenz. Zum Schlafen kommt es indessen nicht, augenscheinlich in Folge anfallsweise auftretender heftiger Schmerzen. Diese geben sich zu erkennen in wiederholtem Wechsel der Lage und Stellung; die Katze stemmt sich dabei mit den Beinen an die Wände des Käfigs, heult kläglich, beisst in die Eisenstäbe. Respiration 17 (in 1 Viertelminute). Auf solche Schmerzanfälle folgen dann wieder längere Pausen, wo die Katze ruhig und, wie es scheint, schläfrig daliegt. Die Schmerzanfälle treten etwa 2 Stunden nach erfolgter Vergiftung zum ersten Male auf. 4 Stunden nach erfolgter Vergiftung treten sie häufiger und anhaltender auf; die Katze krümmt sich und nimmt in Folge dessen ganz auffällige Stellungen ein; sie bohrt den Kopf in den Boden, hält ihn dort fixirt, beisst in den Sand und beschreibt mit dem Hintertheil unter fortwährenden Krümmungen und kläglichem Geheul Kreise um den am Boden fixirten Kopf. Auf solche Anfälle folgt die Entleerung flüssigen Kothes; diese trat während der Beobachtung 4 Mal ein, dabei starke Salivation. Puls und Respiration boten bis zuletzt nichts Auffälliges. Tod nach 6½ Stunden.

Section. In den Lungen spärliche Hämorrhagien. Im Darm keine Veränderungen.

Versuch 22.

Katze, 2980 g schwer, erhält 0,02 g käufliches Crotonöl in Form einer Soda-Emulsion in die Arteria femoralis.

Nach 4 Minuten Abgang compacter Fäces, zugleich starke Dyspnöe; das Thier athmet mit offenem Munde; die Zunge hängt zum Munde heraus; die Nasenflügel bewegen sich. Allmählig nimmt die Dyspnöe ab. 2 Stunden nach der Vergiftung Abgang flüssiger Fäces. Unruhe, Beissbewegungen, augenscheinliche Schmerzanfälle. Das Ver-

giftungsbild gleicht dem vorigen vollkommen. Auch hier etwa alle 5 Minuten Krümmungen, klägliches Geheul, darauf Ruhe und Neigung zum Schlafen. Wiederholter Abgang dünner Fäces.

Das Vergiftungsbild ändert sich nicht bis zum Abend; am anderen Morgen wird das Thier todt gefunden.

Section. In den Lungen Hämorrhagien und acutes Emphysem; im Darm keine Veränderungen bis auf ein 3 cm langes Stück im Dickdarm, das starke Röthung und Schwellung der Schleimhaut zeigt. Dauer des Versuchs circa 24 Stunden.

Versuch 23.

Katze, 2010 g schwer, erhält 0,016 g käufliches Crotonöl in die Arteria femoralis in Form einer Soda-Emulsion. Ausgesprochene Dyspnöe unmittelbar nach der Injection; Athmen mit offenem Munde und heraushängender Zunge; Nasenflügel bewegen sich stark. Die Dyspnöe schwindet im Verlauf von 20 Minuten. Die anfangs stark verengten Pupillen nahmen an Weite zu. Nach 2 Stunden macht sich ausgesprochene, anfallsweise auftretende Unruhe bemerkbar. Die Katze stemmt sich gegen die Wände des Kastens, krümmt sich, heult jämmerlich; ausgesprochene Salivation. Es treten profuse Durchfälle ein; in den nächsten Stunden noch mehrmals solche Durchfälle. Indem das Bild sich in keiner Weise ändert, und indem die Pausen zwischen den augenscheinlichen Schmerzanfällen auch hier die Erscheinungen der Somnolenz bieten, stirbt das Thier nach 6 Stunden. Die Pupillen zuletzt ad maximum erweitert.

Section. Am Darm ein Befund, der selbst in den Details dem in Versuch 19 beschriebenen entspricht.

Versuch 24.

Katze, 2050 g schwer, erhält 0,012 g käufliches Crotonöl in Form einer Soda-Emulsion in die Arteria femoralis. Heftige Dyspnöe, die im Verlauf einer halben Stunde abnimmt und endlich schwindet. Nach 2 Stunden anfallsweise Krümmungen und Geheul, in den Pausen Somnolenz. Durchfälle treten nicht ein. Ohne dass sich die Erscheinungen geändert hatten, stirbt das Thier nach 18 Stunden.

Section. In den Lungen Hämorrhagien und Emphysem; im Darm eine mässige Röthung und Schwellung in den oberen Partien.

Versuch 25.

In die Arteria femoralis einer Katze von 2270 g wird 0,1 g käufliches Crotonöl in Soda-Emulsion gespritzt.

Enorme Dyspnöe; Streckkrämpfe; Pupillen ad maximum verengt; Herzschläge schnell, unregelmässig, aussetzend; Tod nach 3 Minuten.

Section. In den Lungen mächtige Hämorrhagien und acutes Emphysem. Am Pericardium punktförmige Hämorrhagien.

Versuch 26.

Katze, 3250 g schwer, erhält 0,025 g käufliches Crotonöl in Form einer Soda-Emulsion in die Arteria femoralis. Enge Pupillen; Respiration 40, Puls 20 pro 1 Viertelminute. Abgang compacter Fäces. Nach 10 Minuten Respiration in der gleichen Zeit 50, Puls 33. Das Bild ändert sich nicht. Grosse Unruhe, Salivation, Abgang flüssiger Fäces. Geheul; das Thier wirft sich hin und her; Rasselgeräusche, Pupillen erweitert. Tod nach 45 Minuten.

Section. In den Lungen mächtige Hämorrhagien, blutiger Schaum, Emphysem. Im Darm keine Veränderungen.

Versuch 27.

Kaninchen, 1300 g schwer, erhält 0,15 g käufliches Crotonöl in Aether gelöst in die Arteria femoralis. Die Aethermenge betrug 1/2 cc. Somnolenz drängte sich in den Vordergrund des Vergiftungsbildes; die bisher beobachteten Schmerzanfälle traten hier nur wenig hervor, Durchfälle hingegen in grosser Zahl. Tod nach 19 Stunden.

Section. Vom Pylorus beginnend, den ganzen Darm hindurch bis zum Rectum eine diffuse Röthung und Schwellung der Schleimhaut, die Peyer'schen Plaques in Geschwüre verwandelt, mit weisslichen Fetzen necrotisirten Gewebes theilweise belegt. Darminhalt durchweg bluthaltig; der Blinddarm und Proc. vermiformis zeigen keine Veränderungen; das Rectum gleichfalls nicht.

Diese Versuche zeigen, dass sich das käufliche Crotonöl bei Injection in die Blutgefässe total anders verhält als das neutrale. Während nämlich das neutrale reactionslos selbst in relativ grosser Dose vertragen wird, macht das käufliche schon in sehr kleinen Dosen die stärkste Beschleunigung der Respiration und Anfälle von sehr schmerzhaften Koliken. Während der Pausen liegen die Thiere somnolent da und gehen schliesslich unter Lähmung zu Grunde. Die Section ergiebt ausnahmslos Zerreissungen kleiner Blutgefässe in den Lungen und oft auch Reizungserscheinungen an der Darmschleimhaut.

3. Versuche mit Injection von saurem Crotonöl in das Gefässsystem ergaben ein ganz analoges Bild.

Versuch 28.

Katze, 1895 g schwer, erhält 0,006 g saures Crotonöl in Form einer Soda-Emulsion in die Arteria femoralis. Dyspnöe; Pupillen ad maximum verengt. Nach circa 1 Stunde ist die Dyspnöe überwunden; die Pupillen sind wieder normal weit. Die Katze zeigt jetzt ausgesprochene Somnolenz. Ihr Träumen durch anfallsweise auftretende Schmerzen unterbrochen; dabei Krümmungen und Geheul. Zwei ziemlich reichliche wässerige Darmentleerungen wurden im Ganzen beobachtet. Tod nach circa 36 Stunden.

Section. In den Lungen Hämorrhagien; im Darm und Magen keine Veränderungen.

Versuch 29.

Katze, 3245 g schwer, erhält 0,016 g saures Crotonöl in Form einer Soda-Emulsion in die Arteria femoralis. Pupillen stark verengt, ausgesprochene Dyspnöe, Abgang compacter Fäces. Auf die Beine gestellt, macht das Thier unbeholfene Gehversuche und legt sich wieder hin. Sensibilität völlig erhalten. Nach circa 40 Minuten die Dyspnöe überwunden; die Pupillen sind weiter geworden. Es tritt jetzt ausgesprochene Somnolenz ein. Durch anfallsweise auftretende Schmerzen, die sich in Geheul und Krümmungen äussern, auch hier das Träumen unterbrochen. Nach 2 Stunden Abgang dünner Fäces. Die Schmerzanfälle treten nicht sehr häufig auf, so dass das Thier manchmal bis zu 20 Minuten ruhig schläft; darauf Unruhe, Krümmungen, Geheul. Das Bild ändert sich bei weiterer Beobachtung nicht. Tod nach 23 Stunden.

Section. In den Lungen allenthalben Blutaustritte, am Herzen nicht. Am Darm alles normal.

Man sieht, dass die Versuche mit saurem Oel von denen mit käuflichem insofern verschieden sind, als die anatomischen Veränderungen am Darmcanal so gut wie ganz fehlen. Bei der geringen Anzahl der Versuche kann ich darauf natürlich kein Gewicht legen.

4. Versuche mit Injection von crotonolsauren Alkalien ins Gefässsystem wurden mit verschiedenen Präparaten 4 Jahre hindurch immer wieder angestellt. Ich bespreche zuerst die von mir angestellten, zu denen ich mir die Crotonolsäure selbst darstellte, und sodann die von Prof. Kobert mit anderen Präparaten angestellten. Die Lösungen der Crotonolseifen waren übrigens immer opalescent.

Versuch 30.

Eine Katze von 2840 g erhält 0,01 g meines crotonolsauren Natriums in wässeriger Lösung in die Arteria femoralis.

Keine Erscheinungen von Dyspnöe; Pupillen normal weit. Keine ausgesprochenen Schmerzanfälle, aber mehrmals flüssige Fäces; nach 4 Tagen wird das Thier getödtet.

Section. Magen frei; der ganze Dünndarm zeigt intensive Entzündung; die ganze Schleimhaut stark geschwellt, diffus geröthet; stellenweise ausgedehntere und punktförmige Hämorrhagien; die folliculären Apparate sind in Geschwüre verwandelt, deren Grund glatt ist und nirgends anhaftende Gewebsreste zeigt. Der Rand der Geschwüre von anscheinend unversehrt gebliebenen Theilen des Follikels gebildet; nirgends greifen die Geschwüre über die Grenzen desselben hinaus. Der Dickdarm diffus geröthet und geschwellt, auf der Höhe der Falten gleichfalls Geschwüre, in der Schleimhaut ausgedehnte Hämorrhagien. Der Darminhalt im Dickdarm und Dünndarm blutig durchtränkt. In den Lungen keine Veränderungen.

Versuch 31.

Katze, 2450 g schwer, erhält 0,03 g meines crotonolsauren Natriums in wässeriger Lösung in die Vena femoralis. Keine Dyspnöe; Pupillen normal; keine Anästhesie der Haut, dagegen Somnolenz. Am anderen Tage anfallsweise Krümmungen, Geheul, Durchfälle, Erbrechen. Dabei frisst das Thier gut. Die Verhältnisse ändern sich nicht im Verlauf dreier Tage. Darauf schwinden die Erscheinungen; das Thier ist scheinbar völlig gesund und bleibt so.

Versuch 32.

Katze, 2400 g schwer, erhält 0,06 g meines crotonolsauren Natriums in wässeriger Lösung in die Vena femoralis. Die in den vorigen Versuchen nicht zu Tage tretenden Erscheinungen von Seiten der Respirationsorgane bleiben auch hier aus. 1 Stunde nach der Vergiftung Erbrechen von Schleim und Speiseresten. Das Erbrechen dauert Stunden lang. Sonst macht sich Somnolenz bemerkbar. Nach 3 Stunden Schmerzanfälle, Krümmungen, Geheul, heftige Durchfälle, anscheinend bluthaltig. Tod nach 12 Stunden unter blutigem Durchfall.

Section. Intensive Entzündung des Magens, Dünn- und Dickdarms. Die Schleimhaut des Magens, namentlich an den dem Pylorus zunächst liegenden Partien, dunkelbraun verfärbt, am Fundus massenhaft punktförmige Hämorrhagien; der Dünndarm zeigt in seinen oberen und mittleren Partien eine diffus geröthete und geschwellte Schleimhaut, mehr nach unten findet sich eine etwa 15 cm lange Partie, wo die Erscheinungen mehr zurücktreten, um dann kurz vor der Ileocöcalklappe wieder besonders hervorzutreten. Hier ist die Schleimhaut dunkelroth verfärbt, geschwellt, zeigt kleinere und grössere Hämorrhagien. Die Peyer'schen Plaques mit missfarbenen Belagen bedeckt, die sich bei genauerer Betrachtung als necrotische Gewebsfetzen erkennen lassen. Unter ihnen eine dunkelroth gefärbte Geschwürsfläche. Im Dickdarm zahlreiche, theils punktförmige, theils confluirende Hämorrhagien in der diffus geschwellten Schleimhaut; die Höhe der Falten in Geschwüre verwandelt, der Koth flüssig, roth gefärbt, der Blinddarm zeigt gleichfalls Geschwüre. Die unteren Theile des Dickdarms frei. Die Lungen zeigen Hämorrhagien. Am Pericardium viscerale punktförmige Hämorrhagien. Die Milz blutreich, zeigt auf der Schnittfläche die Malpighi'schen Körperchen besonders deutlich. Nieren blutreich; in der Schleimhaut der Harnblase Hämorrhagien, ebenso in der Schleimhaut des Uterus; der Inhalt desselben besteht aus blutigem Schleim.

Eine genauere spätere Untersuchung des zu obigen Versuchen benutzten, von mir selbst dargestellten crotonolsauren Natriums durch Prof. Kobert ergab, dass dasselbe noch mit recht viel indifferenter Fettseife verunreinigt war, so dass also die obigen Dosen viel kleiner gerechnet werden müssen als sie angegeben sind. So erklärt es sich auch, dass in den jetzt folgenden Versuchen sehr viel kleinere Dosen schon wirksam waren.

Die Versuche, welche mit dem Buchheim'schen crotonolsauren Natrium angestellt wurden, kann ich hier ganz übergehen, da dieses Präparat qualitativ gerade so wirkte wie mein eigenes, nur quantitativ noch schwächer.

Versuch 33.

0,125 g von Prof. Kobert dargestellte Crotonolsäure werden mit einigen Körnchen Natriumcarbonat unter langsamem Wasserzusatz verrieben, und liefern 2 cc einer ganz gleichmässigen Seife, welche einem Hunde von 12250 g langsam in die Vena metatarsea gespritzt werden. Das Thier wird danach sofort sehr aufgeregt und hat mehrere Anfälle von allgemeinen Convulsionen. Nachdem diese vorüber sind, liegt es wie in tiefer Narcose bewegungslos am Boden. Von der 25. Minute an setzt die Athmung mehrfach aus, und trotz künstlicher Respiration erfolgt der Tod in der 40. Minute.

Section. Die gesammte Darmschleimhaut vom Pylorus bis zum Anus auffallend geröthet. An einzelnen Stellen sind in der gerötheten Schleimhaut kleine Blutaustritte nachweisbar. Auch unter dem Endocard des rechten Herzens circa 12 bis linsengrosse Blutaustritte; einzelne solche auch unter dem Pericard. Lunge makroskopisch normal.

Das Thier erhielt pro Kilo 10 mg Crotonolsäure.

Versuch 34.

Ein Schaf von 22500 g erhält am 1. November 1889 11 h 25 m 100 mg Merck'scher Crotonolsäure als Kaliseife in die Vena metatarsea. Das losgebundene Thier zeigt sofort Dyspnöe, und zwar ist die Athmung sehr frequent, aber flach, bis zu 250 pro Minute.

11 h 35 m: Respiration beträgt 160 pro Minute, ist sehr angestrengt.

11 h 40 m: Nachdem das Thier schon mehrere Minuten geschwankt hat, fällt es um. Hochgradigste Dyspnöe.

11 h 45 m: Ohne Krämpfe gehabt zu haben stirbt das Thier an Respirationsstillstand. Durchfall oder Speichelfluss war nicht vorhanden.

Section. Magendarmcanal und der gravide Uterus ganz normal. Im Diaphragma unter dem pleuralen und peritonealen Ueberzuge multiple kleine Blutaustritte. In der Brusthöhle kein Erguss, wohl aber ist die Lunge mit zahllosen hellrothen kleineren und grösseren Blutaustritten von runder Form unter dem pleuralen Ueberzug wie besät; die unteren Lappen sind in den abhängigen Theilen blauschwarz, die oberen an den Rändern emphysematös. Beim Einschneiden zeigen sich in den unteren und mittleren Theilen der Lunge unregelmässig gestaltete Herde von 1—2 cm Durchmesser, welche durch eine blutrothe Farbe sich von der Umgebung unterscheiden.

Die Bronchien und die Trachea sind fast bis zum Kehlkopf hin mit einem blutigen Schaum, dem aber auch Fetzen von geronnenem Blute beigemischt sind, erfüllt. Die Schleimhaut der Trachea

und der Bronchien ist mit zahllosen Blutaustritten, namentlich an der hinteren Hälfte, bedeckt. Kehlkopf normal.

Auch in der Thymusdrüse finden sich einzelne Blutaustritte.

Herz lässt von aussen unter dem Pericardium viscerale rechts und links punktförmige Blutaustritte erkennen, welche den Coronalvenen benachbart liegen. Herzinneres ohne Veränderung, leer. Herzmuskel beiderseits stark contrahirt.

Das Schaf erhielt pro Kilo 4,5 mg Crotonolsäure.

Versuch 35.

Ein grosser Hund von 17,5 kg erhält in die Metatarsalvene die Natronseife von 0,05 g Merck'scher Crotonolsäure langsam eingespritzt. Nach dem Losbinden ist er zunächst noch ganz normal, wird aber binnen weniger Minuten kurzathmig und so matt, dass er zusammensinkt. Krämpfe werden nicht beobachtet.

Die Dyspnöe nimmt rasch zu; die Zunge hängt aus dem Maule wie bei starker Erhitzung; Speichel tropft beständig ab.

Zuletzt wird das Thier sehr apathisch, entleert nochmals dünnen Koth und stirbt unbemerkt nach etwa 50 Minuten in ruhiger Schlaflage. Der Puls war bis zum Ende normal.

Section. An Herz und Lungen nicht die geringsten pathologisch-anatomischen Veränderungen. Blut noch überall flüssig. Keine Ecchymosen.

Darmcanal schon von aussen auffallend dunkel, blutreich. Schleimhaut des Magens normal, die des ganzen Dickdarms dagegen mit hellrothem, blutigem Schleime bedeckt. Nach dem Abstreifen desselben und Abspülen der Schleimhaut sieht man an vielen Stellen Blutaustritte ins Schleimhautgewebe. Ebensolche finden sich auch noch im Processus vermiformis und den untersten Theilen des Dünndarms. Nach oben hin fehlen im Dünndarm zwar die Blutungen, aber die Schleimhaut ist im höchsten Grade succulent und sehr stark injicirt. Dieser Schwellungszustand reicht bis zum Pylorus, wo er scharfrandig abschneidet.

Nieren, Milz, Leber etc. ohne Besonderheiten.

Der Hund erhielt pro Kilo 2,8 mg Crotonolsäure von Merck.

Versuch 36.

Eine Katze von 2400 g erhält um 12 h 40 m von einer durch Prof. Kobert dargestellten Crotonolsäure 2 mg als Natronseife ins Blut von der Vena metatarsea aus. Sofort nach der Injection ist sie matt, hat aber keine sonstigen Störungen.

12 h 50 m: Sie liegt auf der Seite und hat stärkste Athembeschleunigung, etwa 200—230 pro Minute.

1 h: Sie liegt vollständig gelähmt; Sensibilität und Motilität gleich Null. Die Athmung wird flach und aussetzend, der Puls ist aber noch ganz normal.

1 h 5 m: Puls noch immer kräftig; Respiration hört auf. Tod durch Erstickung.



Section. Magendarmcanal ohne Veränderungen; ebenso das Herz. In der Lunge etwa 20 sehr kleine hellrothe Infarcte.

Das Thier erhielt pro Kilo 0,8 mg Crotonolsäure von Kobert.

Versuch 37.

Eine Katze von 2400 g erhält 1 mg Crotonolsäure von Merck als Natriumsalz in die Halsvene um 4 Uhr. Gleich nach dem Losbinden schwankt sie auf den Beinen und fällt häufig um. Keine Dyspnöe.

4 h 15 m: Sie ist völlig empfindungslos, liegt auf der Seite und kann sich nicht mehr bewegen. Respiration 210 pro Minute; Puls 134 pro Minute, kräftig. Pupillen ohne Veränderung. Kein Durchfall, kein Erbrechen.

4 h 30 m: Sie liegt noch immer in derselben Lage wie vorhin auf der Seite, scheinbar im tiefsten Schlafe. Respiration 152, weniger angestrengt als vorher; Puls 130, kräftig.

4 h 45 m: Respiration 108; Puls 152. Sie liegt noch wie vorhin.

5 h 45 m: Nachdem sie die ganze Stunde hindurch ruhig gelegen hat, ist soeben unvermerkt der Tod eingetreten.

Section. Magendarmcanal ganz normal. Magen stark gefüllt mit Speisen. (Trotzdem war kein Erbrechen aufgetreten!) — Bei genauer Durchmusterung der Lunge finden sich 3 punktförmige bis linsenförmige subpleurale Ecchymosen. Das Herz zeigt unter dem Pericardium viscerale und unter dem Endocard des rechten und linken Ventrikels einzelne Blutaustritte.

Die Katze erhielt pro Kilo 0,4 mg Crotonolsäure von Merck.

Versuch 38.

Eine Katze von 2820 g erhält um 12 h 50 m von der Kobert'schen Crotonolsäure 0,2 mg als Kaliseife in die Halsvene. Nach dem sorgfältigen Schluss der Wunde und Losbinden erscheint sie zunächst normal und säuft sogar Milch.

1 h 10 m: Heftiges Erbrechen.

1 h 25 m: Neues heftiges Würgen und Erbrechen. Grosse Mattigkeit.

2 h: Thier liegt in einer Art Betäubung.

3 h: Es wird wieder lebhafter.

4 h: Es hat sich erholt.

Die Katze erhielt pro Kilo 0,07 mg Crotonolsäure von Kobert.

Diese Versuche zeigen Folgendes:

1. Neutrales Crotonöl wird im Blute nicht verseift, sondern verhält sich gerade so wie jedes andere indifferente Fett. Physikalische Störungen wie Lungenembolien ruft es selbst in Mengen von 133 mg pro Kilo nicht hervor[1]), obwohl es sich natur-

[1]) Sterile Milch kann nach Béchamp und Baltus (Compt. rend. 88, 1879, p. 1327) bis zu 8 cc pro Kilo Thier ohne Schaden ins Blut gebracht wer-



gemäss viel schlechter emulgiren lässt als gewöhnliches oder saures Crotonöl. Es ist daher selbstverständlich, dass die nach Injection viel kleinerer Dosen der letztgenannten Oelsorten auftretenden schweren Störungen ebenfalls nicht physikalisch gedeutet werden dürfen.

2. Natriumcarbonatemulsionen des käuflichen Crotonöls in Dosen unter 8 mg pro Kilo Thier und des „sauren" Crotonöls in Dosen von unter 5 mg pro Kilo Thier machen vom Blute aus schwere Vergiftungserscheinungen, bestehend in Dyspnöe, Benommenheit, Lähmung, Koliken und Durchfall. Bei der Section finden sich anatomische Veränderungen der Lunge und beim käuflichen Oel auch des Darmes, bestehend in Zerreissungen kleinster Gefässe und Entzündung.

3. Die rein dargestellte Crotonolsäure übertrifft das saure Crotonöl an Wirksamkeit noch bedeutend. Ihre tödtliche Dose liegt bei Einführung als Alkalisalz ins Blut noch bei unter 0,4 mg pro Kilo Thier; schwere Erscheinungen macht sie selbst noch bei 0,07 mg pro Kilo Thier.

Nun sind nach Kobert und Rassmann [1]), sowie nach J. Munk [2]) zwar alle Seifen im Blute giftig, aber erst bei einer die tödtliche Dose der Crotonolseifen um das mehr als 200fache übersteigenden Dose. Wir können daher die Wirkung des Natrium crotonolicum ebenso wenig als Seifenwirkung erklären, als wir die Crotonölwirkung als Fettwirkung auffassen dürfen; es handelt sich vielmehr sowohl beim gewöhnlichen und sauren Crotonöl wie bei der Crotonolsäure um ganz specifische, bisher noch von keinem Autor genügend studirte und hervorgehobene Giftwirkungen. Um selbst jeden Gedanken an embolische Wirkung unmöglich zu machen, wurde in vielen Fällen in die Schenkelarterie peripher eingespritzt, wobei grössere Tröpfchen von Seife oder Fett im Schenkel zunächst sitzen bleiben mussten und dann nur ganz langsam und allmählig zur Resorption kamen. Der Verlauf war dabei in diesen Fällen immer ein protrahirterer als bei Veneninjection.

Die Resultate meiner Versuche beweisen, dass Buchheim sich irrte, als er annahm, das Crotonöl wirke vom Blut aus nicht specifisch auf den Darm. Es kann auf Grund meiner Protokolle nicht daran gezweifelt werden, dass eine specifische Wirkung des käuflichen Crotonöls vom Blute aus besteht; ja es geht sogar aus ihnen hervor, dass diese Wirkung vom Blute aus unendlich energischer ist und bei der Anwendung unverhältnissmässig geringerer Dosen eintritt, als bei der Anwendung per os. Es stellt sich bei einem Vergleich mit den Versuchen, wo das Crotonöl in den Magen gebracht wurde, sogar heraus, dass bei Thieren, wo durch Wirkung vom Darm aus überhaupt keine Durchfälle erfolgten, zur Erzielung derselben vom Blute aus ein verschwindender Bruchtheil der

---

den, was für Kuhmilch 288 mg Fett betragen würde. Dass 133 mg ohne Schaden vertragen werden, ist daher nicht auffallend.

1) Inaug.-Diss. Halle 1880 (aus Kobert's Privatlaboratorium); cf. Schmidt's Jahrb. Bd. 189, 1881, p. 3.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1889, Nr. 9, p. 180; Centralbl. für die med Wissensch. Bd. 27, 1889, p. 513.

per os vergeblich angewandten Dosis genügend war. Doch nicht alle Theile des Crotonöls scheinen diese Wirkung vom Blute aus zu zeigen; dem neutralen Oel scheint sie zu fehlen, weil das Blut nicht die Fähigkeit besitzt, es zu zerlegen. Das Wirksame ist eben nicht das Glycerid, sondern die Crotonolsäure, resp. deren Salze. In reinster Form tritt die Wirkung daher bei Versuchen mit crotonolsaurem Natrium hervor. Es musste jetzt noch meine Aufgabe sein, aus dem vom Blute aus ganz unwirksamen neutralen Crotonöl crotonolsaures Natrium herzustellen und zu zeigen, dass dies gerade so intensiv wirkt, wie das aus saurem Oel dargestellte reine crotonolsaure Natrium.

Versuch 39.

Nach wiederholtem Behandeln mit absolutem Alkohol blieb von einer grösseren Menge eines von Merck bezogenen Crotonöls ein Rest von etwa 10 cc zurück, der nicht kratzend schmeckte, auf der Haut kein Exanthem hervorrief und neutral reagirte. 3 cc dieses Oels wurden mit einem etwa haselnussgrossen Stück eines frischen Schafspancreas sorgfältigst verrieben. Es bildete sich nach Zusatz von Wasser eine gute Emulsion. Diese wurde an einen Ort gebracht, dessen Temperatur circa 40° C. betrug, und die Nacht stehen gelassen. Am anderen Morgen wurde der Geschmack geprüft; er war intensiv kratzend. Die Emulsion wurde mit absolutem Alkohol versetzt; im Alkohol löste sich ein Oel, das beim Verdunsten des ersteren in der Menge von circa 1 cc erhalten wurde. Dieses Oel, resp. richtiger diese Säure, schmeckte intensiv kratzend und reagirte sauer. Der Geschmack war so charakteristisch, dass er nicht verkannt werden konnte; ausserdem brachte das Oel, als zweites Characteristicum, in die Haut gerieben, bei mir ein Exanthem hervor. Es war also durch Einwirkung des Pancreas auf das indifferente Glycerid die kratzend schmeckende, reizend wirkende Crotonolsäure in Freiheit gesetzt worden.

Von Prof. Kobert wurde nun nach dem gleichen Verfahren noch eine grössere Menge neutrales Oel gespalten und die Gesammtmenge der gewonnenen freien rohen Crotonolsäure nach dem S. 30 beschriebenen Verfahren in chemisch reine Crotonolsäure umgewandelt. Von dieser wurde 1 mg als Natronsalz einer Katze von 2850 g in die Jugularvene gespritzt. Die Symptome waren ganz ähnlich wie in Versuch 37; der Tod trat nach 70 Minuten ein.

Section. Nirgends auffallende Veränderungen, namentlich keine Blutaustritte.

Dieser Versuch zeigt, dass das crotonolsaure Natrium aus neutralem Oel und das aus saurem dargestellte gleich giftig sind und als identisch angesehen werden können. Der an sich schon hinfälligen Theorie Senier's wird hierdurch jeder Boden geraubt.

Es ist nun auch ersichtlich, dass in Versuch 18 das mit Pancreas behandelte neutrale Crotonöl in derselben Weise verwandelt wurde wie in dem eben beschriebenen Versuch. Die erhaltenen Darmbefunde finden somit ihre Erklärung darin, dass es sich um die In-

jection sauren, aus neutralem abgespaltenen Oels gehandelt hat. Es ist nur so erklärlich, dass die übrigen, mit neutralem Oel in ätherischer Lösung angestellten Versuche auch nicht die geringsten Erscheinungen von Seiten des Darmes ergaben.

Fragen wir uns, wodurch das nicht neutrale Crotonöl und die Alkaliseifen der Crotonolsäure so intensiv giftig wirken, so müssen wir zwei in fast allen Versuchen hervorgetretene Eigenschaften heranziehen, die extravasatbildende und die die Nervencentren nach kurz dauernder Reizung lähmende.

Die Extravasation aus den Blutgefässen findet namentlich in der Lunge, dem Herzen und dem Darme statt. Sie scheint durch eine specifische Alteration der Intima zu Stande zu kommen. Wir kommen auf diese Wirkung noch bei den Froschversuchen wieder zu sprechen. Zur Erklärung des Todes lässt sich dieselbe übrigens nicht herbeiziehen, denn sie fehlte z. B. in Versuch 39 ganz und bei einigen anderen war sie sehr unbedeutend, und doch starben die Thiere.

Viel mehr Interesse erheischt in dieser Beziehung die zweite Wirkung, nämlich die auf die Nervencentra. Bei fast allen Thieren trat eine starke Reizung des Respirationscentrums, oft auch gewisser motorischer Centren ein, welche uns ein Betheiligtsein von Gehirn und Rückenmark wahrscheinlich machen. Dieser Reiz schlägt aber schnell in Lähmung um, welche sich in einer Art Narcose oder Stupor ausspricht und schliesslich zu completer motorischer und sensibler Paralyse aller Extremitäten führt. Dieses Stadium wird noch ertragen; sobald aber auch noch Lähmung der Athmung hinzukommt, erfolgt der Tod.

Danach müsste man freilich erwarten, dass bei curarisirten Thieren, wo die Lähmung des Athemcentrums nicht Todesursache sein kann, grössere Dosen vertragen werden. Bei allen meinen diesbezüglichen Versuchen, die ich zum Theil noch weiter unten mittheilen werde, ergab sich jedoch, dass dies nicht der Fall ist. Wir müssen daher annehmen, dass gleich nach der Lähmung des Athemcentrums auch Lähmung des Herznervencentrums im Gehirn eintritt, welche selbst bei künstlicher Respiration den Tod unaufhaltbar herbeiführt.

Das meiste Interesse beansprucht jetzt noch das Verhalten des Crotonöls zum Darm sowohl bei der Anwendung per os als bei intravenöser Application. Ein ausgeprägter Gegensatz macht sich hier geltend. Auf der einen Seite, d. h. bei Application per os, in den meisten Fällen bei Thieren gar keine abführende Wirkung, nur heftige Entzündung und Reizung des Darms; wo Durchfälle eintreten, fehlen die letzteren Erscheinungen nie; das neutrale Oel, das keine entzündende Wirkung hat, zeigt auch die abführende nicht; kleine Dosen sind völlig unwirksam bei allen Arten des Crotonöls.

Auf der anderen Seite, d. h. bei Application ins Blut, genügen die kleinsten Gaben, um in den Fällen, wo der Versuch die dazu nöthige Dauer von über 4 Stunden hat, meistentheils die abführende Wirkung des Crotonöls zu zeigen; das saure und das käufliche Oel zeigen sie fast constant; beim crotonolsauren Natrium treten sie in allen nicht zu schnell letal verlaufenen Fällen hervor; bei Anwendung

des neutralen bleiben sie aus. Ein Punkt erfordert besonderes Interesse und scheint geeignet, für das Verständniss der Wirkung des Crotonöls Gesichtspunkte zu bieten. Bei Anwendung per os nie Abführwirkung ohne Entzündung, wohl aber häufig Entzündung ohne die erstere. Bei der Anwendung ins Blut häufig Abführwirkung ohne Entzündung des Darms. Es scheint offenbar, dass die Application in den Darm dem Crotonöl die Bedingungen der Entfaltung seiner Wirksamkeit in ungleich geringerem Grade bietet, als die Application ins Blut; für das neutrale Oel scheinen diese Bedingungen allerdings nur im Darm zu bestehen, denn erst das mit Pancreas verriebene neutrale Oel liefert bei der Anwendung ins Blut dieselben Erscheinungen wie das käufliche, das saure Oel und das crotonolsaure Natrium. Wie wenig ergiebig diese Bedingungen aber sind, zeigen die Versuche, in denen das neutrale Oel Thieren per os gegeben, gar keine Wirkungen hatte, und es ist wohl zu bedenken, dass die Bedingungen des Experiments mit Anwendung des Pancreas in Substanz offenbar unendlich günstiger gewesen sind, als sie ohne Pancreas es waren. Hier spielen offenbar die Eigenart der Thiere, die jedesmalige Functionsfähigkeit des Pancreas je nach der Zeit der Application und andere nicht übersehbare Verhältnisse eine wesentliche Rolle; jedenfalls werden in dieser Beziehung sich grosse Unterschiede geltend machen und diese werden es erklären müssen, dass das neutrale Oel beim Menschen seine volle Wirksamkeit entfaltet. Es ist aber die Abspaltung der Crotonolsäure aus ihrem Glycerid, die freie Entfaltung der reizenden Wirkung derselben auf die Epithelzellen der Schleimhaut des Darms noch längst nicht genügend, die typische Wirkung des Crotonöls hervorzurufen. Es ist der Effect der Darmentleerung nicht Wirkung des Reizes auf die Schleimhaut allein; es müssen offenbar andere Theile eine wichtigere Rolle bei dem Zustandekommen der Darmwirkung spielen. Das geht einmal aus dem Umstande hervor, dass auf der Schleimhaut grosse Gaben trotz intensiver Entzündung keine Durchfälle bewirken; weiter aber wird diese Annahme in bester Weise dadurch gestützt, dass vom Blute aus typische Darmentleerungen eintreten können, wo die Section keine Veränderungen an der Schleimhaut ergab. Es ist der wirksame Stoff, unter welchem wir die Crotonolsäure zu verstehen haben, offenbar vom Blute aus in besserer Weise im Stande, diese für die Entfaltung der Wirkung in erster Linie in Betracht kommenden Theile zu reizen, als es von der Schleimhaut aus geschehen kann. Hier vermittelt vielleicht erst die Entzündung die Resorption des wirksamen Stoffes und führt ihn jenen Theilen zu, die vom Blute aus in directerer Weise gereizt werden, so dass er diese Reizung schon da entfalten kann, wo die Schleimhaut die gleiche Dosis leicht und ohne Effect erträgt. Es ist wohl in erster Linie an die nervösen Ganglien-Apparate des Darmes zu denken; sie werden von der wirksamen Substanz, wenn dieselbe ins Blut gebracht ist, gerade so gereizt wie die Ganglien des Respirationscentrums, und entfalten auf diesen Reiz hin ihre Thätigkeit, die in peristaltischen Darmcontractionen besteht. Allerdings scheint dieser Reiz nicht sofort zu wirken, denn ich fand, dass die Abführwirkung vom Blute aus niemals in den ersten 2 Stunden zu Stande kam. Aber in späteren

Stunden war dieselbe dann immer recht stark. Es muss offenbar angenommen werden, dass die motorischen Darmganglien von der Schleimhaut aus ungleich schwerer gereizt werden als vom Blute aus, doch kommen hierbei Abweichungen im Bau der ersteren, wie sie der Mensch den Thieren gegenüber zeigt, wohl wesentlich mit in Betracht. Vielleicht erklärt sich so die grössere Empfindlichkeit des menschlichen Darmes gegen das Crotonöl.

c) Versuche an Warmblütern mit blossgelegtem Darm.

Dieselben wurden an Katzen und kleinen Hunden im Wärmekasten bei Anwesenheit von feuchten Dämpfen vorgenommen. Die Thiere waren dazu curarisirt und wurden von aussen her ventilirt. Die Freilegung des Darms geschah durch Spaltung in der Linea alba ohne Blutung. Derartige Versuche werden im hiesigen pharmakologischen Institute sehr häufig gemacht und zeigen immer, dass der Darm curarisirter Thiere ohne besondere Reize auffallend ruhig liegt und sich selbst bei mehrstündiger Beobachtung nicht entzündet.

Bei den diesbezüglichen, von Prof. Kobert ausgeführten Versuchen mit Crotonpräparaten, deren Detail ich der Kürze wegen weglassen möchte, ergab sich nun:

1. Injection von neutralem Crotonöl in irgend welche Dünndarmschlingen, sei es nahe dem Pylorus oder weiter davon entfernt, wirkt gerade so wie Injection von Olivenöl, d. h. fast gar nicht. Selbst nach 2 cc neutralen Crotonöls traten innerhalb einer ganzen Stunde bei Hunden und Katzen keine irgend erheblichen peristaltischen Bewegungen ein. Wurden jetzt die Thiere getödtet und der Darminhalt chemisch untersucht, so zeigte sich, dass noch fast die Gesammtmenge des Oels ungespalten war.

2. Injection von käuflichem oder saurem Crotonöl in Mengen von 1—10 mg wirkten nur sehr schwach, solche von 50—100 mg mittelst Pravaz'scher Spritze in den oberen oder unteren Dünndarm vorsichtig injicirt, bewirkten dagegen ausnahmslos bei 1stündiger Beobachtung Entzündung und Auftreten von Peristaltik, die jedoch nicht immer als sehr heftig bezeichnet werden konnte.

3. Injection von 10 mg Crotonolsäure oder Natronseife in 1 cc Wasser, suspendirt in das Darmlumen, wirkte ebenso, aber sicherer und schneller als die saure Oelinjection. Wurden dagegen nur 1—2 mg angewandt, so war der Erfolg unsicher.

4. Wurde eine Katze, welche saures Crotonöl in die Femoralarterie erhalten hatte, nach einigen Stunden im sogen. Kolikstadium rasch curarisirt und ihr Darm im Wärmekasten freigelegt, so liessen sich allerdings periodisch auftretende sehr heftige und unregelmässig verlaufende Darmcontractionen beobachten. Dieselben betrafen alle Darmtheile und den Magen, und dauerten 1—2 Minuten, um dann einer absoluten, 10—20 Minuten lang anhaltenden Ruhe Platz zu machen. Während der Ruhepausen war der Darm normal gefärbt, während der Contractionen aber an einigen Stellen blau, an anderen auffallend blass.

5. Bei Injection von crotonolsaurem Natrium in die Fussvene

einer im Wärmekasten liegenden curarisirten Katze traten peristaltische Bewegungen erst auf, wenn das Thier dem Tode nahe war, ein Stadium, welches freilich ausserordentlich rasch eintritt; wurde dagegen in eine Arterie gespritzt, so liessen sich schon nach Dosen von 0,1 mg Anfälle von Darmperistaltik beobachten, bei denen das Thier nicht starb. Diese Anfälle liessen freilich oft stundenlang auf sich warten.

Aus obigen Versuchen ersieht man, dass das Unwirksambleiben des eingegebenen neutralen Crotonöls bei Thieren wohl mit seiner langsamen Spaltung zusammenhängt. Man ersieht weiter, dass das nicht neutrale Oel und das crotonolsaure Natrium sowohl bei Injection in eine Darmschlinge als ins Blut die Peristaltik anzuregen im Stande sind.

d) Versuche mit Subcutanapplication.

Die hierher gehörigen Versuche konnten bei Warm- und Kaltblütern ausgeführt werden. Ich bespreche zunächst die ersteren.

1. Werden bei Hunden, Katzen oder Kaninchen steigende Mengen von wirklich neutralem Crotonöl bis zu 1,0 g subcutan injicirt, so tritt, falls man aseptisch verfahren ist, weder Entzündung noch Fieber auf. Bei kleinen Mengen fehlt überhaupt jede Reaction, bei 1,0 g besteht die Reaction darin, dass die Hautstelle sich einige Tage dicker als normal anfühlt; aber dies beruht lediglich darauf, dass das Oel nur sehr langsam resorbirt wird und rein mechanisch die Umgebung etwas reizt. Bei Injection der gleichen Menge Olivenöl erfolgt genau dasselbe. Eine specifische Erkrankung der Thiere erfolgt nicht, selbst wenn man wochenlang wartet. Damit ist im Gegensatz zu den Versuchen aller Pathologen, welche ich S. 37—41 besprochen habe, gezeigt, dass das Glycerid der Crotonolsäure keine local reizenderen Eigenschaften für das Unterhautzellgewebe besitzt als irgend ein anderes fettes Oel. Ich gestehe, dass mir der Versuch mehrere Male misslungen ist, aber Prof. Kobert hat ihn so oft wiederholt, bis der Erfolg nicht mehr zweifelhaft war.

2. Injectionen von käuflichem oder von saurem Crotonöl wirkten, selbst wenn ich die Substanzen vorher durch Kochen sterilisirte, unter allen Umständen schon in Mengen von 0,1 g local reizend und meist abscedirend. Irgend eine der für die Crotonolsäure charakteristischen Wirkungen auf das Centralnervensystem oder den Darm trat aber niemals ein. Die Wirkung ähnelt in dieser Beziehung ganz auffallend der der Saponinsubstanzen (Quillajasäure, Sapotoxin, Senegin) und der Solvine, welche ebenfalls bei subcutaner Application sehr starke locale, aber gar keine allgemeinen Erscheinungen veranlassen.

3. Das crotonolsaure Natrium wirkt bei Katzen wie das saure Oel, nur genügen schon milligrammatische Dosen, um die heftigste Entzündung zu erregen. Ob die Injection steril gemacht wird oder nicht, ist für die Wirkung ganz ohne Belang.

4. Im Gegensatz zu den Warmblüterversuchen trat bei Fröschen nach Subcutaninjection aller Präparate Allgemeinwirkung ein. Selbst das neutrale Oel wird also vom Froschorganismus resorbirt und zerlegt. Dieses Verhalten ist so auffallend, dass Prof. Kobert es in den Jahren 1888 und 1889 nachgeprüft, aber in jeder Hinsicht bestätigt hat. Waren die Dosen des nicht neutralen Oels oder des crotonolsauren Natriums sehr gross, so erfolgte der Tod, ohne anatomischen Befund in der Leiche zu hinterlassen; bei kleineren Dosen oder bei dem milder wirkenden neutralen Oele fanden sich ausnahmslos anatomische Veränderungen, bestehend in multiplen Blutaustritten in der Substanz der verschiedensten Muskeln, namentlich aber im Munde.

Zur Veranschaulichung des Gesagten mögen nachstehende Tabellen dienen, welche sich auf Winterfrösche von 30—40 g Körpergewicht beziehen. Die in dem ersten Stabe angegebenen Dosen sind nicht pro Kilo, sondern pro Frosch gemeint. Der Tod erfolgte immer unter motorischen und sensibeln Lähmungserscheinungen. Manchmal wurde bei schon completer Lähmung das Herz noch schlagend gefunden; doch kam auch das Umgekehrte, wenn auch seltener, vor, dass das Herz stillstand, während vom Rückenmark aus noch Zuckungen in den Extremitäten ausgelöst werden konnten.

Der Kürze wegen ist in den auf S. 72—77 befindlichen Tabellen statt Hämorrhagien immer Hm. gedruckt.

Zur richtigen Beurtheilung der in den Tabellen niedergelegten Versuche bemerke ich ausdrücklich, dass zu denselben ganz gesunde Frösche der verschiedensten Monate benutzt wurden (Temporarien). Es giebt nämlich eine bei abgehungerten Winterfröschen nicht seltene Krankheit, bei welcher multiple Hämorrhagien auftreten. Keiner meiner Frösche litt, so viel ich weiss, an dieser. Was das Vorkommen von bluthaltigem Mageninhalt betrifft, so kann im Sommer und Herbst dies gelegentlich ja auch bei ganz gesunden Fröschen vorkommen, falls diese sich angebissen oder Regenwürmer etc. gefressen haben. Im Januar und Februar dürfte diese Deutung gewiss aber nur sehr selten zutreffen.

Das interessanteste Ergebniss meiner Froschversuche ist, dass der Froschorganismus das die Spaltung der Neutralfette ausserhalb des Darmcanals bedingende Ferment in viel reicherem Masse oder viel activerer Form aufgespeichert besitzt als der Warmblüter. Wenigstens kann ich es nur so verstehen, dass bei subcutaner Einführung das Crotonolglycerid beim Säugethier keine Spur von Crotonolsäurewirkung besitzt, beim Frosch dieselbe jedoch in hohem Grade entfaltet. Prof. Kobert glaubt als Analogon hierzu anführen zu können, dass nach seinen Versuchen mit Willenz der Froschorganismus auch das subcutan eingespritzte Betol[1]), welches durch dasselbe Ferment wie die Neutralfette zerlegt wird, ungleich schneller und stärker spaltet als der Organismus der Warmblüter, obgleich der sehr hohe Schmelzpunkt des Betols (95°) das Gegentheil erwarten lassen sollte.

---

[1]) R. Kobert, Ueber Naphthalol oder Betol. Therapeut. Monatshefte, Jahrg. 2, 1888, p. 220.



I. Tabelle der mit käuflichem Crotonöl vergifteten Frösche.

Gabe in Milli-grammen	Anzahl der vergifteten Frösche	Nummer des Frosches	Dauer der Vergiftung bis zum Eintritt des Todes	Bemerkungen und Sectionsbefund
166,0	1	—	47 m	Die Vergiftung verlief zu rasch tödtlich, als dass sich anatomische Veränderungen hätten entwickeln können.
83,0	1	—	1 h 24 m	
81,5	1	—	1 h	
20,0	1	—	1 h 4 m	
10,0	1	—	59 m	
10,0	1	—	50 m	
5,0	1	—	50 m	
2,0	9			
		1	4 h	Hm. in den Brustmuskeln, den Muskeln des Mundhöhlenbodens, der Zunge; Mundhöhle und Magen mit Blut gefüllt; Magenschleimhaut normal.
		2	3 h 25 m	Hm. in einem Oviduct und in der Musculatur der Beine.
		3	5 h	Im Magen Blut, beide Oviducte voll Hm.
		4	5 h	Magen voll Blut, Hm. der Zunge, des Mundbodens, des Herzens, der Oviducte, der Schenkelmusculatur.
		5	6 h	Hm. des Mundbodens.
		6	6 h	Magen und Mundhöhle voll Blut, Hm. des Herzens, der Oviducte, der Muskeln der Oberschenkel.
		7	7 h	Magen und Mundhöhle voll Blut, Hm. in den Oviducten, enorme Hm. in den Schenkelmuskeln.
		8	7 h	Magen voll Blut, zahlreiche Hm. in den Oviducten, spärliche in den Muskeln der Oberschenkel.
		9	9 h	Hm. in den Oviducten, im Magen; in der Mundhöhle blutiger Schleim.
1,0	6			
		1	circa 12 h	Hm. in den Muskeln der Oberschenkel, des Mundbodens; im Magen Blut; Schleimhaut intact; Darm frei.
		2		Mundhöhle mit Blut gefüllt, Magen gleichfalls; Hm. in den Muskeln des rechten Oberschenkels, im Mundboden und in der Zunge.
		3		Hm. in den Brustmuskeln, den Muskeln des Mundbodens, mächtige Hm. in der Substanz an der Zunge, im Zungenbändchen; Mundhöhle und Magen mit reichlichen Mengen blutigen Schleims gefüllt; Magenschleimhaut intact, im Darm kein blutiger Inhalt.
		4		Mundhöhle voll Blut, punktförmige Hm. in der Zunge und dem Mundboden; Magen voll blutigen Schleims; massenhafte Hm. in beiden Oviducten, mächtige Hm. in den Muskeln der Oberschenkel im Verlauf der grossen Gefässe.

0,5	3	5	circa 12 h	Hm. der Muskeln des Mundhöhlenbodens, spärlich in der Zunge und im Zungenbändchen. Mundhöhle enthält kein Blut, Magen voll blutigen Schleims, Darm frei.
		6		Magen voll blutigen Schleims, Darm frei.
		1	36 h	Hm. in den Muskeln der Brust und des Mundbodens und der Zunge. Im Magen kein blutiger Inhalt. Hm. in den Muskeln der Oberschenkel.
		2	36 h	Hm. in den Mm. des Mundbodens, ausgedehnte Hm. in der Substanz der Zunge, in den Mm. der Oberschenkel.
		3	44 h	Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens und der Zunge. Hm. im Herzen; zahlreiche in den Mm. der Oberschenkel. Im Magen kein blutiger Inhalt.
0,25	4	1	5 Tage	Spärliche Hm. in den Mm. des rechten Oberschenkels.
		2	6 Tage	Kein Sectionsbefund.
		3		Blieben am Leben.
		4		

II. Tabelle der mit neutralem Crotonöl vergifteten Frösche.

100,0	2	1	27 h	Hm. in die Musculatur der Zunge und den Mundboden.
		2	35 h	Sehr zahlreiche Hm. in alle Mundgebilde und in die Rückenmusculatur. Der Magen von rothem Schleim erfüllt.
50,0	2	1	28 h	Mundhöhle ganz voll von Blut, Magen leer. Rachenschleimhaut und Mundbodenschleimhaut von Hm. durchsetzt. So auch die Zunge.
		2		Mageneingang enthält einen Klumpen blutigen Schleim. Mundschleimhaut und die Extremitäten mit Blutungen durchsetzt.
20,0	4	1	27 h	Spärliche Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens, mächtige Hm. in den Mm. des rechten Oberschenkels.
		2	27 h	Hm. in den Mm. des linken Oberschenkels, in der Mundhöhle blutiger Schleim; Hm. in der Musculatur der Zunge.
		3	27 h	Hm. in den Mm. der Oberschenkel.
		4	24 h	Hm. im linken Oberschenkel.
10,0	2	1	46 h	Spärliche punktförmige Hm. in der Substanz der Zunge; in den Mm. des Mundhöhlenbodens gleichfalls Hm., im Magen blutiger Inhalt.

Gabe in Milligrammen	Anzahl der vergifteten Frösche	Nummer des Frosches	Dauer der Vergiftung bis zum Eintritt des Todes	Bemerkungen und Sectionsbefund
5,0	7	2	23 h	Hm. in den Mm. des Bauches, des Mundhöhlenbodens, der Zunge; zahlreiche Hm. in den Oviducten und im rechten Oberschenkel.
		1	7 h	Hm. in der Substanz der Zunge, unter der Schleimhaut des Mundbodens; Magen colossal ausgedehnt von blutigem Schleim.
		2	24 h	In der Mundhöhle blutiger Schleim, Magen prall gefüllt mit blutigem Schleim; punktförmige Hm. am Dach der Mundhöhle und in der Schleimhaut der Kieferwinkel.
		3	30 h	In den Mm. des Unterkiefers massenhaft Hm., ebenso in der Musculatur der Zunge; in der Mundhöhle blutiger Schleim; im Dach der Mundhöhle zahlreiche Hm. Magen colossal aufgetrieben, enthält grosse Mengen blutigen, schaumigen Schleims.
		4	60 h	Mächtige Hm. der Muskeln des Mundhöhlenbodens und der Substanz der Zunge. In der Mundhöhle blutiger Schleim; Hm. des Dachs der Mundhöhle; im Magen reichlicher blutiger Inhalt, Darm frei.
		5	17 h	Geringe Hm. in der Musculatur des Mundhöhlenbodens; im Magen blutiger Inhalt.
		6	20 h	Hm. in den Mm. der Brust und der Extremitäten; Hm. in der Substanz der Zunge und den Mm. des Mundhöhlenbodens; Hm. massenhaft in den Oviducten.
		7	48 h	Mächtige Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens, in der Zunge und unter der Schleimhaut des Mundhöhlenbodens.
2,5	8	1	36 h	Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens; Mundhöhle mit blutigem Schleim gefüllt; Hm. in der Zunge, den Mm. der Ober- und Unterschenkel; im Magen blutiger Schleim.
		2	36 h	Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens, in der Substanz der Zunge, in den Mm. der Brust- und Oberschenkel; im Magen wenig blutig gefärbter Schleim, Darm frei.
		3	36 h	Spärliche Hm. in den Mm. des Bauches, reichlich in den Mm. der Oberschenkel; mächtige Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens der Zunge, namentlich am Zungenbändchen; im Magen reichlich blutiger Inhalt; der Darm frei.
		4	40 h	Hm. des Mundhöhlenbodens, der Mm. der Brust; Mundhöhle mit blutigem Schleim gefüllt; Hm. in den Oviducten.
		5	40 h	Spärliche Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens und der Zunge. In der Mundhöhle blutiger Schleim; auch der Magen mit blutigem Schleim erfüllt.

		6	40 h	Keine Veränderung.
		7	circa 60 h	Hm. in den Mm. des Unterkiefers, der Brust und der Oberschenkel.
		8	72 h	Der Magen invertirt, etwas blutiger Schleim in demselben.
1,0	5			
		1	30 h	Keine Veränderung.
		2	46 h	Ganz geringe Hm. in den Muskeln des Unterkiefers, der Brust und des Bauches, der Oberschenkel; Hm. in den Oviducten.
		3	54 h	Keine nachweisbaren Veränderungen.
		4	72 h	
		5	80 h	
0,5	6			Alle 6 bleiben leben.

III. Tabelle der mit saurem Crotonöl vergifteten Frösche.

180,0	1		1 h	Keine Veränderungen.
60,0	1		2 h 15 m	
30,0	1		1 h 30 m	
10,0	2			
		1	1 h 30 m	
		2	2 h 10 m	Hm. in den Mm. des Bauches, namentlich an der medianen Bauchvene.
5,0	4			
		1	2 h	Keine Veränderung.
		2	1 h 50 m	
		3	1 h 20 m	Spärliche Hm. in den Mm. der Oberschenkel und in den Oviducten.
		4	2 h 30 m	Keine Veränderung.
2,5	4			
		1	3 h	Hm. der Zunge und der Mm. des Mundhöhlenbodens; blutiger Inhalt des Magens. Hm. in den Oberschenkeln.
		2	2 h 30 m	Hm. der Bauchmuskeln, namentlich an der Medianvene; im Magen blutiger Inhalt.
		3	2 h 25 m	Magen mit blutigem Inhalt; Darm frei.
		4	4 h	Hm. der Brust- und Bauchmuskeln; im Magen blutiger Inhalt, Darm frei.
1,0	2			
		1	2 h	Hm. des Mundhöhlenbodens, spärlich in der Zunge und in den Oberschenkeln. Im Magen blutiger Inhalt.

Gabe in Milligrammen	Anzahl der vergifteten Frösche	Nummer des Frosches	Dauer der Vergiftung bis zum Eintritt des Todes	Bemerkungen und Sectionsbefund
0,5	5	2	3 h 40 m	Hm. der Zunge und des Mundhöhlenbodens, der Magen mit mächtigen Blutmengen erfüllt; Hm. in den Mm. der Oberschenkel.
		1	5 h	Hm. des Mundhöhlenbodens; grosse Hm. in den Mm. der Oberschenkel; Hm. der Zunge; im Magen blutiger Inhalt.
		2	4 h	Hm. der Mm. des Mundhöhlenbodens, der Zunge; im Magen blutiger Inhalt; in den Mm. der Oberschenkel spärliche Hm.
		3	4 h	Zahlreiche Hm. des Mundhöhlenbodens, der Zunge; im Magen blutiger Inhalt. Hm. in den Mm. der Oberschenkel.
		4	4 h	Spärliche Hm. in der Zunge; blutiger Mageninhalt.
		5	4 h	Hm. in den Mm. der Oberschenkel, in der Zunge und den Muskeln des Mundhöhlenbodens. Im Magen blutiger Inhalt.
0,25	4	1	12 h	Zahlreiche Hm. in den Mm. des Unterkiefers und der Zunge; im Magen blutiger Inhalt.
		2	17 h	Hm. der Mm. des Unterkiefers, der Zunge in der Schleimhaut des Mundes; im Magen blutiger Inhalt.
		3	23 h	Hm. der Zunge, im Magen blutiger Inhalt. Mächtige Hm. in beiden Oviducten. Hm. der Mm. des Oberschenkels.
		4	26 h	Mächtige Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens; im Magen blutiger Inhalt.
0,12	4	1	24 h	Hm. der Mm. des Mundhöhlenbodens, der Oberschenkel; im Magen blutiger Inhalt.
		2	24 h	Enorme Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens, in der Zunge und im Zungenbändchen. Hm. in den Brustmuskeln; im Magen blutiger Inhalt.
		3	44 h	Enorme Hm. der Mm. des Mundhöhlenbodens; im Magen blutiger Inhalt.
		4	72 h	Hm. im Mundhöhlenboden, in den Mm. des Bauches, der Zunge, der Oberschenkel; im Magen blutiger Inhalt.

IV. Tabelle der mit crotonolsaurem Natrium vergifteten Frösche.

10,0	3			Alle 3 sterben binnen 2 Stunden ohne anatomische Veränderungen.
5,0	3			Alle 3 sterben binnen 3 Stunden. Kein Befund.
2,5	3			Alle 3 sterben in 2—4 Stunden. Kein Befund.
1,0	5			Bei 3 derselben Tod nach 3 Stunden ohne Befund; bei 2 Tod nach 4—5 Stunden. Hm. in den Oviducten.
0,5	3			2 sterben binnen 4 Stunden, der 3. in der 6. Stunde. Nur bei diesem Hm. in den Mundboden.
0,1	2		5 h 20 m	Im Magen und Mund blutiger Schleim.
0,08	3		15 h	Ausgedehnte Blutungen in die Zunge und den Mundboden.
0,04	4		16 h	Bei allen reichliche Hm. in die Mundgebilde und in einzelne Stammesmuskeln.

Aus der letzten Tabelle ersieht man, dass Dosen von 0,04 mg crotonolsaures Natrium pro 40 g Frosch noch sicher tödtlich wirkten, was 1 mg pro Kilo betragen würde. Ich habe keine Versuche mit kleineren Dosen angestellt, aber Prof. Kobert konnte constatiren, dass noch bei 0,1 mg pro Kilo die meisten Frösche sterben. Die Giftigkeit unserer Substanz bei subcutaner Vergiftung für Frösche ist also eine ganz colossale.

Ueber die mikroskopischen Veränderungen der hämorrhagischen Organe wird Prof. Kobert an anderer Stelle berichten.

e) Einwirkung auf den Blutdruck und auf das Herz.

Bei der grossen Giftigkeit des crotonolsauren Natriums liess sich von vornherein vermuthen, dass es bei manometrischen Versuchen nichts weiter bieten werde, als ein schnelles Absinken zur Abscisse. Ich werde daher hier auch nur zwei Versuche mittheilen, einen mit einer relativ kleinen, eben tödtlichen Dose, und einen mit einer viel grösseren.

Versuch 40.

Ein kräftiger Hund von 13,8 kg wird tracheotomirt, curarisirt und künstlich ventilirt. Alsdann wird in die Jugularvene nach dem Herzen zu eine Injectionscanüle eingebunden und die Carotis dextra mit dem Quecksilbermanometer in Verbindung gebracht. Die Blutdruckzahlen wurden durch Multiplication der abgelesenen Werthe mit 2 gewonnen; die Pulszahlen beziehen sich auf ganze Minuten. Der Versuch wurde von Prof. Kobert mit reinstem crotonolsaurem Natrium angestellt.

Zeit	Puls	Blutdruck	Bemerkungen
12 h 35 m	124	180—230	Thier liegt tief curarisirt.
40 m	124	170—230	
41 m	124	170—230	
43 m	124	170—230	Injection von **0,5 mg** crotonols. Natrium.
44 m	136	210—230	
45 m	124	170—210	
46 m	124	170—210	
47 m	124	170—210	Injection von **0,8 mg** crotonols. Natrium.
48 m	83	190—230	Puls setzt aus.
49 m	86	170—210	
51 m	112	170—180	Puls sehr kräftig, wieder ganz regelmässig.
52 m	110	170—180	Injection von **1,8 mg** crotonols. Natrium.
53 m	108	130—140	
55 m	64	30—40	Puls wird unregelmässig, aussetzend.
58 m	90	20—30	
59 m	88	5—10	
1 h 5 m	102	0—6	
7 m	20	0	Der Herzschlag hört für immer auf.

Bei der sofort vorgenommenen Section fanden sich nirgends Blutaustritte. Ueberhaupt war in der Brusthöhle alles ganz normal. In der Bauchhöhle fiel die starke Succulenz der Darmschleimhaut, namentlich im oberen Theile des Dünndarms, auf.

Das Thier erhielt pro Kilo 0,19 mg crotonolsaures Natrium.

Der Versuch zeigt, dass unsere Substanz schon in enorm kleinen Dosen vom Venensystem aus den Blutdruck nach kurzer Reizung auf Null absinken macht. Der Puls wird gleichzeitig unregelmässig und verlangsamt sich rasch bis auf Null.

Bei einem zweiten derartigen Versuche, wo ein Hund bei gleicher Versuchsordnung gleich mit einem Male 14 mg crotonolsaures Natrium pro Kilo Thier in eine kleine Fussvene erhielt, stieg der Blutdruck

um 40 mm Quecksilber, um sodann binnen wenigen Minuten auf Null zu fallen. Der Puls wurde sehr schnell nach der Injection unregelmässig, aussetzend und hörte dann ganz auf. Die Section ergab auch hier eine auffallende Succulenz der Magendarmschleimhaut vom Magen bis zum Anus. Die Lunge enthielt in den Bronchien blutigen Schaum und war mit multiplen Hämorrhagien durchsetzt.

Um die Einwirkung unseres Giftes auf das isolirte Herz studiren zu können, verwandte ich den Williams'schen Apparat, mit Hülfe dessen man bekanntlich einen Kreislauf herstellen kann, dessen treibende Kraft das Froschherz ist. Brachte ich in diesen Apparat Dosen von 0,1—0,25 mg crotonolsaures Natrium gemischt mit 30 cc Blutflüssigkeit, so schlug das Herz 2 Stunden lang rhythmisch weiter, ohne dass die Pulsfrequenz oder das Pulsvolumen abgenommen hätte; ja selbst bei einer 10 Mal so starken Concentration trat nicht sofort Lähmung ein, sondern (in der 1. Stunde wenigstens) sogar eine geringe Steigerung der Pulsfrequenz und des Pulsvolumens. Es lässt sich daraus schliessen, dass auch beim Warmblüter nicht das Herz an sich gelähmt wird, sondern das im Gehirn befindliche Centrum desselben. Dazu stimmt, dass bei relativ grossen Dosen bei Fröschen häufig das Herz noch erregbar, ja sogar rhythmisch schlagend gefunden wurde, während das Centralnervensystem bereits complet gelähmt war.

Bei den Williams'schen Versuchen war auch Gelegenheit, die Einwirkung des crotonolsauren Natriums aufs Blut zu prüfen. Ich hatte geglaubt, dass dasselbe eine auffallende Fähigkeit besitzen würde, die rothen Blutkörperchen aufzulösen, fand aber, dass bei einer Concentration von 1 : 30000 bis zu 1 : 15000 keine Einwirkung auf die Blutkörperchen ausgeübt wurde.

---

4. Therapeutisches.

Bei der grossen Unempfindlichkeit der Thiere gegen die abführende Wirkung des eingegebenen Crotonöls musste mir daran liegen, den Nachweis zu führen, dass meine Präparate wirklich auf Menschen drastisch einwirken. Dazu bot sich mir schon an mir selbst, ohne dass ich es wollte, hinreichende Gelegenheit, denn es traten bei mir, der ich häufig genöthigt war, die isolirten kratzenden Theile des Oels auf ihren Geschmack zu prüfen, wobei natürlich nur Spuren des Oels in Anwendung kamen, dabei fast regelmässig die heftigsten Durchfälle ein, die sich meist mehrmals wiederholten. Auch beim neutralen Oel blieben sie nicht aus. Weiter findet die energische Wirkung meines Crotonöls vom Darm aus eine besonders ins Auge fallende Bestätigung in der Wirkung auf den Darm Geisteskranker. Die Direction der hiesigen psychiatrischen Klinik war nämlich so freundlich, in dieser Richtung Versuche an 3 Patienten anzustellen, deren Resultate ich hier wiedergebe. In Anwendung kamen Pillen à 30 mg saures Oel.

K. J., Melancholiker, erhält täglich 30 Tropfen Tinct. Opii simpl. und leidet daher an Obstruction. Weder durch abführende

Salze noch durch Klystiere Stuhl zu erzielen. Abends 6 h 2 Crotonpillen; am nächsten Morgen 7 h copiöser Stuhl.

A. T., Paranoiakranke, chronische Obstruction. 2 Pillen um 3 h Nachmittags. Abends 10 h copiöse Entleerung.

J. G., Hysterica, chronische Obstruction. Gewöhnliche Abführmittel erzielen keinen Erfolg. Nur durch reizende Klystiere und hohe Eingiessungen Stuhl zu erzielen. 2 Pillen im Verlauf von 24 Stunden bewirken keinen Stuhl; 3 Pillen copiöse, 3malige Entleerung nach 3 Stunden.

In Anbetracht der Verhältnisse, wie sie der torpide Darm Geisteskranker bietet, und bei Berücksichtigung der im ersten Fall angewandten grossen Opiummengen, scheinen diese Versuche besonders geeignet, die hohe Empfindlichkeit des menschlichen Darms gegen saures Crotonöl zu beweisen.

Mit dem neutralen Crotonöl liess sich bei Geisteskranken mit wirklich hartnäckiger Verstopfung nichts ausrichten, während bei Kranken der Frauenklinik Dosen von 60—100 mg neutrales Oel deutlich den Stuhlgang anregten. Die Geisteskranken verhalten sich also meinen Versuchthieren ähnlich.

Mit der freien Crotonolsäure wurden auch Versuche an Menschen gemacht. Die Application geschah in gut keratinirten Pillen à 3 bis à 30 mg. Dabei stellte sich übereinstimmend an Patienten und Patientinnen der verschiedensten Art heraus, dass Dosen unter 10 mg in ihrer Wirkung unsicher waren, während solche über 10 mg absolut sicher wirkten; aber die Wirkung war stets mit einem sehr unangenehmen Brennen im Mastdarm und Darmtenesmus verbunden, so dass ich zur Fortsetzung solcher Versuche nicht rathen kann.

Ich kann es daher auch nicht billigen, wenn im Med.-chir. Centralbl. 1889, Nr. 27 und in der Deut. med. Wchschr. 1889, Nr. 48, p. 995 das Crotonöl zur Bandwurmkur zusammen mit Chloroform und Glycerin empfohlen wird. Wir haben jetzt so gute Bandwurmmittel, dass wir das Crotonöl bei dieser Kur ausser Acht lassen können. Will man in einem Lande das Crotonöl noch ferner als officinelles Präparat für Menschen beibehalten, so nehme man dazu wenigstens nicht das käufliche Oel, sondern das neutrale Crotonglycerid. Da dasselbe im Darm relativ langsam zerlegt wird, so ist man wenigstens sicher, damit nicht so grossen Schaden wie mit dem gewöhnlichen Präparate anzurichten. Die Haltbarkeit des neutralen Oels ist bei Luftabschluss eine unbegrenzte.

In der Veterinärpraxis würde man gut thun, das Crotonöl sowohl zu äusserlicher als zu innerlicher Verwendung ganz abzuschaffen.

Zum Schluss sei nochmals vor der Verwechslung der Crotonsäure mit der Crotonolsäure gewarnt. Erstere wirkt nach Pohl[1]) nämlich hypnotisch und könnte leicht einmal in der Pharmakotherapie „Mode" werden, wo dann eine irrthümliche Verwendung von Crotonolsäure statt ihrer Todesfälle zur Folge haben würde.

---

[1]) Julius Pohl, Zur Lehre von der Wirkung substituirter Fettsäuren. Archiv für experim. Path. und Pharm. Bd. 24, 1888, p. 149.

III.

Ueber Condurangin.

Von

Georg Jukna aus Kurland.

A. Historischer Theil.

I. Ueber die Condurangorinde.

Obgleich A. Hoffmann[1]) in seiner Abhandlung „Ueber den Werth der Condurangorinde in der Therapie" dasjenige, was in der Literatur bis dahin über diese Droge bekannt geworden war, bereits zusammengestellt und wiedergegeben hat, so halte ich es doch für nöthig, dasselbe auch hier noch in Kürze anzuführen und vorauszuschicken, einerseits um vollständig zu sein, andererseits um Vergleiche anstellen zu können in Bezug auf die physiologische Wirkung der rohen Droge und des Condurangins auf Thiere.

1. Anwendung der Rinde in der Therapie und Wirkungsweise derselben.

Die aus Ecuador stammende Droge Condurango oder Cundurango fand im Jahre 1871 zum ersten Male von ärztlicher Seite Anwendung in der Therapie. Der Ursprung der Bekanntschaft des Heilmittels wird auf eine sagenhafte Geschichte zurückgeführt, wonach eine Indianerin ihren an Krebs leidenden Mann, um ihn von den Qualen zu erlösen, mit den als starkes Gift geltenden Samen der Condurangopflanze vergiften wollte. In Ermanglung der Samen habe sie ihm eine Abkochung der Pflanze selbst eingegeben und dadurch zufällig und unfreiwillig die Genesung des Kranken bewirkt.

Die Droge, welche in Ecuador, namentlich in der Provinz Loja, auf obige Geschichte hin viel von sich reden machte, wurde[2]) im

---

[1]) Inaug.-Dissert. Basel 1881.
[2]) Virchow-Hirsch, Jahresber. 1871, Bd. 1, p. 364.

März 1871 vom Gesandten von Ecuador in Washington dem State Departement der Vereinigten Staaten von Nordamerica zur Anstellung von chemischen und pharmakologischen Versuchen eingehändigt. Dieselbe stellte, wie aus den Mittheilungen von Antisell[1]) hervorgeht, Rinde und Holz eines Baumes dar, dessen botanischer Charakter wegen der fehlenden Blätter und Wurzeln nicht bestimmt werden konnte. Antisell führte auf Veranlassung des State Departement eine chemische Analyse aus und theilt darüber Folgendes mit: Das Präparat war fast ohne Geschmack, nur wenig bitter und aromatisch beim Kauen und lieferte ausser gelbem, in Alkohol löslichem Harze und Extractivstoffe keine active Substanz, namentlich kein Alkaloid oder flüchtiges Oel.

In denselben Mittheilungen von Antisell finden sich Angaben der Aerzte in Ecuador, Caesares und Eguiguren, wonach die Condurangorinde daselbst gegen Krebs, Fungus haematodes, constitutionelle Syphilis, Blennorrhöen, Caries und scrophulöse Geschwüre mit Nutzen in Anwendung gezogen werde. Auch der nordamericanische Gesandte in Ecuador bestätigte das Factum, dass das Medicament in Ecuador in grossem Ansehen stehe, wo Blätter und Rinde des Baumes besonders im Gebrauche seien, während eine Abkochung der Frucht als Gift gelte.

Jaramillo[2]) in Ecuador berichtet, dass dort ursprünglich das Holz ohne die Rinde in Abkochung gebraucht wurde, erst später Holz und Rinde zusammen. Jaramillo hatte keine Gelegenheit, sich von der specifischen Wirkung des Mittels gegen Krebs zu überzeugen, behauptet aber nach eigener Erfahrung, dass es gegen Syphilis, Rheumatismus und Hautkrankheiten weit sicherer als Sassaparille wirke.

Günstige Erfolge mit Condurango wollen ferner[3]) erzielt haben der Militärchirurg in Guayaquil, Chiribaga, in 2 Fällen bei Krebs sowie bei Rheumatismus, Neuralgie, Otalgie und Ekzem, Destinge bei Carcinoma mammae, Morales bei Syphilis und Gastralgie, während Espinosa zurückhaltender ist und nur von einer Verzögerung des Krebses durch Condurango spricht.

Ehe das State Departement der Vereinigten Staaten von Nordamerica den Bericht der Washingtoner und anderen Aerzte veröffentlichte, bemächtigte sich bereits die Speculation des neuen Mittels; dasselbe wurde mit colossaler Reclame in grossen Quantitäten durch die Firma Bliss, Keene & Co. in New-York in die Vereinigten Staaten und von da aus nach Europa importirt und zu sehr theuren Preisen verkauft. Dr. Bliss[4]) preist Condurango als Heilmittel an, welches von den überraschendsten Resultaten begleitet sei bei Krankheiten, welche bis jetzt allen Mitteln der Wissenschaft trotzten, indem

[1]) Antisell, Thomas, On Condurango. Amer. Journ. of Pharm. July. 4. Ser. I, p. 289. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1871, Bd. 1, p. 364.)

[2]) Jaramillo, Teodoro, Sul Condurango. La nuova med. Liguria I, p. 7. (Virchow-Hirsch. Jahresber. 1872, Bd. 1, p. 381.)

[3]) Schmidt's Jahrb. der in- und ausländ. gesammten Medicin Bd. 153, 1872, p. 261.

[4]) Amer. Journ. of Pharm. 4. Serie I, p. 289. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1871, Bd. 1, p. 364.)

es sich als ein „ausserordentlich kräftiger Blutregenerator“ erwiesen habe. Unter anderem führt Bliss eine Krankengeschichte an, wonach die Mutter des Vicepräsidenten der Vereinigten Staaten, Colifax, von einem Skirrhus der Brustdrüse durch Condurangoabkochung geheilt worden sei. Bliss schreibt vor, das Mittel entweder in Form einer Abkochung (1 Unze auf 1 Pfund) esslöffelweise oder in Form des Fluidextractes theelöffelweise darzureichen.

Die Anpreisungen des Condurango haben indessen bald auch in den Vereinigten Staaten Misstrauen erregt. Der Herausgeber des New York Medical Record, Shrady [1]), erklärte geradezu, dass Dr. Bliss von einem gewissenhaften Beobachter zu einem reinen Speculanten herabgesunken sei. Die Versuche, welche mit Condurango zur Controlle von Smith [2]) und Bahnssen [3]) ausgeführt wurden, fielen negativ aus, während allerdings die nordamericanischen Aerzte Fitsch und Shone [4]) günstige Zeugnisse über Condurango bei Krebs abgaben.

Aus Europa stammt die erste Mittheilung über Condurango von Hulke [5]) in England, der mit direct vom Präsidenten von Ecuador an die Königin von England geschicktem Material im Middlesex-Hospital an 2 Patienten mit Epitheliomen Versuche anstellte, welche weder überhaupt physiologische Wirkungen, noch specielle Besserung des Localleidens oder Allgemeinbefindens der Patienten ergaben.

Mit demselben negativen Resultate hat Pierce [6]) im Westminster-Hospitale das Mittel angewandt.

Vincenzo Palmesi [7]), der mit Condurango die ersten Versuche in Italien unternommen zu haben scheint, hat nicht nur keine Heilwirkung des Mittels gegen Krebs, sondern entschieden ein Fortschreiten des Leidens unter der Condurango-Behandlung gesehen, doch schien nach ihm die örtliche Applicaton des Mittels schmerzlindernd zu wirken. Von demselben Autor angestellte Versuche bei Fröschen und Sperlingen ergaben den Tod der Thiere unter allmählig zunehmender Anästhesie, beschleunigter Herzaction und Athemnoth. Bei der Section fand sich Injection des Darmcanals, besonders der Magenschleimhaut und Blutstauung im Herzen.

Auch Verga und Valsuani [8]), die im Mailänder Hospitale Condurango anwandten, haben keine günstigen Erfolge erzielt.

Nach Versuchen von Gianuzzi und Bufalini [9]) ist das unter

---

[1]) New York med. Rec. Oct. 2, p. 349. (Virchow-Hirsch, Jahresber. Bd. 1, p. 364.)

[2]) Ibid. Nov. 15. (Virchow-Hirsch ebendaselbst.)

[3]) Philadelphia med. and surg. Rep. Dec. 9, p. 535. (Virchow-Hirsch, Jahresber. ibid.)

[4]) Virchow-Hirsch, Jahresber. ibid.

[5]) Hulke, Condurango root in cases of cancroid. Brit. med. Journ. Oct. 28, p. 497 (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1871, Bd. 1, p. 365).

[6]) Virchow-Hirsch, Jahresber. 1872, Bd. 1, p. 381.

[7]) L'Ippocratico Ser. III, vol. 21, p. 496. Maggio 1872. (Schmidt's Jahrb. 1874, Bd. 161, p. 92.)

[8]) Valsuani, E., Sul Condurango. Annali univ. di med. 1872, Gennajo, p. 97. (Schmidt's Jahrb. ibid.)

[9]) Gianuzzi ,G. und Bufalini, G., Dell' azione velenosa del Condurango.

dem Namen Condurango bekannt gewordene Krebsmittel, wovon sie eine authentische Probe untersucht haben wollen, giftig und bringt bei Hunden in Pulverform zu 2—14 g innerlich Convulsionen mit Steigerung der Reflexerregbarkeit hervor, welche auch den Tod zur Folge haben könne. Auch mit Wasser bereits extrahirte (ausgekochte) Condurangorinde wirke in dieser Weise. Bei Fröschen brachte Condurangodecoct, subcutan applicirt, zuerst Abgeschlagenheit und Torpor, später tetanische Convulsionen hervor, und nahe dem Tode war die Reizbarkeit der Nerven erloschen, die der Muskeln erhalten; bei anderen Fröschen trat der Tod ohne Krämpfe ein; das Herz stand still, war aber reizbar. An den Applicationsstellen wurden Reizungserscheinungen nicht beobachtet. Wir werden später sehen, dass von den Beobachtungen dieser Autoren in der That vieles richtig ist.

F. P. de Sanctis[1]) hat Condurango in Form eines Decoctes und einer Tinctur gegen Epitheliom, Pityriasis rubra, Pemphigus foliaceus und Lepra tuberosa ohne Erfolg angewandt; hier und da beobachtete er Hebung des Appetits und der Verdauung. Nach ihm scheine dem Condurango keine besondere Wirksamkeit zuzukommen, höchstens eine vorübergehende Erregung und danach Abspannung des Nervensystems.

Nach Dr. Bofito und Maragliano, die in Prof. de Renzi's[2]) Klinik Versuche mit Condurango bei Krebskranken und Phthisikern anstellten, besitzt Condurango überhaupt keine physiologische Wirkung. Bei relativ grossen Dosen haben sie weder auf die Ernährung, noch auf Respiration und Circulation, noch auf die Temperatur irgend einen Einfluss des Mittels gesehen. Das Mittel wurde in Form eines Decoctes (25,0 : 250,0) gereicht. Ganz grosse Dosen sollen an Strychninvergiftung erinnernde Erscheinungen hervorrufen.

Nach Schroff jun.[3]) in Wien besitzt Condurango keine an Strychnin erinnernde Wirksamkeit, ist jedoch nicht völlig ungiftig, indem daraus bereitetes alkoholisches Extract zu 2—4 g bei Kaninchen die Respirationsfrequenz stark herabsetzt und Verdauung und Appetit stark stört, und in geringen Dosen bei Fröschen Adynamie, Trägheit der Bewegungen, Abnahme der Reflexerregbarkeit, sowie bedeutende Herabsetzung der Frequenz von Puls und Respiration bewirkt; Krämpfe fehlen bei beiden Thierclassen.

Juergensen[4]) in Kopenhagen leitete bei einem weit vorgeschrittenen Zungenkrebs die Condurango-Behandlung ein (3—4 Mal

---

Gaz. med. Lombardia 1872, Nr. 19, p. 153. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1872, Bd. 1, p. 381.)

[1]) De Sanctis, F. P., Uso terapeutico del Condurango. Il Morgagni Disp. 5, p. 352. (Schmidt's Jahrb. 1873, Bd. 157, p. 121.)

[2]) Renzi, de, Stud. di clinica medica practicati durante l'anno scolastico 1871—72. Il Morgagni Disp. 7 e 8, p. 481—506. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1873, Bd. 2, p. 7.)

[3]) Schroff jun., C. v., Mittheilungen aus dem pharmakol. Institute der Wiener Universität. Wiener med. Jahrb. 1872, H. 4, p. 420. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1872, Bd. 1, p. 397.)

[4]) Jürgensen, Condurango mod kroft. Norsk Magaz. f. Lägevidensk. R. 3, Bd. 2, p. 639. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1873, Bd. 2, p. 477.)

täglich zu einem Kaffeelöffel vom Extractum Condurango). Anfangs will er eine Besserung des Leidens gesehen haben, Stillstand des Ulcerationsprocesses, Aufhören der Salivation und des Gestankes aus dem Munde, Verkleinerung der geschwollenen Glandulae submaxillares und sublinguales. Die Besserung dauerte aber nur kurze Zeit, die Krankheit setzte von Neuem ein und schritt später unaufhaltsam fort.

In Deutschland begann man die Condurangorinde in der Therapie anzuwenden, nachdem Prof. N. Friedreich[1]) einen Fall von Magenkrebs mitgetheilt hatte, den er im Jahre 1873 auf der Heidelberger Klinik binnen 4 Monaten mit Condurangodecoct vollständig geheilt haben will. Prof. Fr. Schultze, welcher den Fall als Assistent mit verfolgt hat, ist über denselben übrigens durchaus anderer Ansicht.

Einen ähnlichen Fall, ebenfalls mit ausgesprochenen Symptomen des Magenkrebses, theilte Heiligenthal[2]) aus Baden mit, den er unter dem Gebrauche von Condurango-Infus binnen 2 Monaten heilen gesehen haben will.

Ebenso hat Alfr. Obalinski[3]) gegen Epithelialkrebs im Gesichte Condurangodecoct äusserlich und innerlich mit günstigem Erfolge angewandt.

Franz Riegel[4]), der mehrere Fälle von Magenkrebs mit der Condurangorinde behandelte, hat keine Einwirkung auf die Neubildung gesehen; dagegen trat in mehreren Fällen höchst prägnant eine Besserung der Digestion und der Allgemeinerscheinungen während des Condurangogebrauches ein, wesshalb Riegel das Mittel als kräftiges Stomachicum, aber nicht als Specificum gegen Krebs angesehen wissen will.

Mit denselben Resultaten hat auch P. Reich[5]) viele Fälle von Magenkrebs mit der Condurangorinde behandelt.

Dagegen will Saenger[6]), abgesehen von der Wirkung des Mittels als Stomachicum, einen palpablen Tumor am Pylorus unter längerem Condurangogebrauche zum Verschwinden gebracht haben. Das Mittel wurde in Form einer Maceration esslöffelweise 2—3 Mal täglich gereicht.

Nach physiologischen Versuchen von Brunton[7]) in London wirkt Extractum Condurango zu 0,3 auf Frösche und zu 1,0 auf Kaninchen nicht toxisch, vielleicht ein wenig herabsetzend auf die

---

[1]) Friedreich, N., Ein Fall von Magenkrebs. Berl. klin. Wochenschrift 1874, Nr. 1. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1874, Bd. **2**, p. 250.)

[2]) Heiligenthal, Aerztl. Mittheil. aus Baden, 1874, Nr. 22. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1874, Bd. **2**, p. 250.)

[3]) Chirurg. Centralblatt Bd. **1**, Nr. 12, 1874. (Schmidt's Jahrb. 1875, Bd. **166**, p. 242.)

[4]) Berl. klin. Wochenschr. Jahrg. **11**, Nr. 35, p. 429, Nr. 36, p. 444, 1874. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1874, Bd. **1**, p. 498.)

[5]) Württemb. med. Correspondenzbl. 1876, Nr. 12. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1876, Bd. **1**, p. 435.)

[6]) Ebendaselbst 1875, Nr. 22, p. 173. (Virchow-Hirsch, Jahresber. ibid.)

[7]) Brunton, L., Results of experiments on the general action of Condurango. Journ. of Anat. and Physiol. 1876, p. 486. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1876, Bd. **1**, p. 435.)

Reflexaction, verändert den Blutdruck nicht und hat keinen Einfluss auf die Contraction der Gefässe. Die von Gianuzzi behauptete tetanisirende Action will Brunton fälschlich auf eine Embolie der Lungenarterien nach der Injection unfiltrirter Lösungen des Extractes in die Jugularvene zurückführen.

Prof. v. Nussbaum[1]) in München empfiehlt, um das Missverhältniss zwischen Bindegewebe und Epithel bei Krebs zu beseitigen und eine Ernährungsveränderung herbeizuführen, von inneren Mitteln neben Arsenik und Jod auch die Condurangorinde, durch welche er zwar keine vollständige Heilung, aber doch ausserordentliche und langdauernde Besserung erzielte.

Burkart[2]) in Stuttgart hat das genannte Mittel in mehreren Fällen von Krebs benutzt. In einem Falle bei Magenkrebs, ferner bei Colon- und Uteruskrebs blieb das Mittel ohne Erfolg. Dagegen erzielte er in einem anderen Falle von Magenkrebs mit allen für den Krebs charakteristischen Symptomen durch den Gebrauch von Condurango bedeutende Besserung; das Erbrechen hörte auf, die Cardialgien wurden seltener und schwanden zuletzt ganz, der Appetit hob sich, die Resistenz im Epigastrium wurde geringer, das Allgemeinbefinden besserte sich. Burkart spricht der Condurangorinde zwar eine specifische Wirkung gegen Krebs ab, erklärt sie aber als ein vorzügliches Stomachicum, um die Thätigkeit des Magens wieder zu beleben.

Aehnlich lautet darüber das Urtheil des württembergischen ärztlichen Vereins[3]). Nach Beck regt Condurango den Appetit an und ist beim chronischen Magencatarrh, bei Anämie und Chlorose zu empfehlen. Die Hauptwirkung des Mittels scheine in einer Besserung der Ernährung zu bestehen. Nach Bever schwanden in einem Falle Lymphdrüsentumoren am Halse durch dieses Mittel. Ebenso beobachtete Bauer ein vollständiges Zurückgehen der Lymphdrüsentumoren; selbst geschwollene Lymphdrüsen im Bereiche carcinomatöser Erkrankung sah Schabel nach dem Gebrauche von Condurango kleiner werden. Stang fand das Mittel bei Mastdarmkrebs wirkungslos, dagegen beobachtete Bever ganz auffallende Besserung durch Hebung der Ernährung und der Kräfte bei einem Manne mit sehr grossem Unterkiefercarcinom, und Stiegele sen. sah danach wiederholt eine langsamere Ausbreitung der Brustdrüsenkrebse, sowie eine langsamere Beeinträchtigung der Ernährung.

Mit sehr günstigem Erfolge haben Drszewezky und Erichsen[4]) im Marienhospitale zu St. Petersburg im Jahre 1874 in 2 Fällen von Magencarcinom Condurango (2 Mal täglich 1 Esslöffel eines Decoctes von 15,0 : 500,0, auf 180,0 eingekocht) angewandt. In anderen von ihnen mit Condurango behandelten Fällen von Magenkrebs war

---

[1]) Bayer. ärztl. Intelligenzbl. Jahrg. **22**, Nr. 11, 1875. (Schmidt's Jahrb. 1880, Bd. **186**, p. 84.)

[2]) Württemb. Correspondenzbl. Jahrg. **46**, Nr. 6, 1876. (Schmidt's Jahrb. 1881, Bd. **189**, p. 135 ff.)

[3]) Ibidem Jahrg. **46**, Nr. 16, 1876. (Schmidt's Jahrb. 1881, Bd. **189**, p. 135 ff.)

[4]) Petersburger medic. Wochenschr. 1876, Nr. 1, 2 und 3. (Schmidt's Jahrb. 1881, Bd. **189**, p. 135 ff.)

das Mittel wiederum ohne besonderen Nutzen. In den beiden ersterwähnten Fällen waren ausgesprochene Symptome eines Magenkrebses während des Lebens vorhanden. Bei einer längeren Behandlung mit Condurango wurden beide Kranken sehr gebessert. Die Diagnose „Magenkrebs“ wurde dadurch bestätigt, dass in dem einen Falle nach 1½ Jahren ein Recidiv auftrat, in dem anderen dagegen, wo der Patient 3 Monate nach der Genesung an einer zufälligen anderen Krankheit starb, die Section und die histologische Untersuchung Reste eines früher bestandenen Magencarcinoms nachwies.

J. v. Dieterich[1]) zu Burtneck in Livland theilt auch 2 Fälle, anscheinend von Magencarcinom, mit. In dem einen Falle, wo der Tumor im Epigastrium äusserst hart und noch beweglich war, will er mit Condurango völlige Heilung erzielt haben; im zweiten Falle, wo das Leiden bereits vor 4 Jahren begonnen hatte und der Tumor viel grösser, weicher und absolut unbeweglich war, ging der Patient auch unter der Condurango-Behandlung bald zu Grunde. v. Dieterich vermuthet im ersten Falle einen Skirrhus, im zweiten einen Medullarkrebs und meint, dass Condurango nur bei einem Skirrhus heilsam wirke, indem das Mittel das bindegewebige Stroma zur Wucherung mit nachträglicher Schrumpfung und Schwund der zelligen Elemente bringe, auf letztere direct aber keinen oder nur einen sehr geringen Einfluss ausübe.

A. Kottmann[2]) hat in der Schweiz in 2 Fällen von zugänglichem Carcinom Condurango äusserlich als Abkochung angewandt und will einen günstigen Erfolg insofern gesehen haben, als das Mittel auf die Krebsgeschwüre eine im hohen Grade reinigende, ja ätzende Wirkung ausübte und gesunde, rothe, weiche Granulationen hervorrief.

Burkmann[3]) in Strehlen berichtet über 2 Fälle von Magencarcinom, in denen er das fragliche Mittel mit günstigem Erfolge angewandt haben will.

Im ärztlichen Verein zu Basel[4]) haben sich im Anschluss an einen Vortrag von A. Haegler über einen Fall von Schrumpfung von Lebertumoren und auffallender Besserung des Allgemeinbefindens nach Einleitung von Condurango-Behandlung mehrere Stimmen für die Verwendung dieses Mittels erhoben. Courvoisier sah in 2 Fällen Verkleinerung von Krebsknoten bei der Condurango-Behandlung, Massini nach mehrmonatlichem Gebrauch wiederholt auffallend günstige Wirkung, desgleichen Barth in einem Falle von Magenkrebs. — Ausser dem Decoct wurde in Basel auch ein Vinum Condurango und eine dem Fluidextract nachgebildete Essentia Condurango gebraucht, welche letzten zwei Mittel dort noch jetzt sehr üblich sind.

---

[1]) Petersburger medic. Wochenschr. 1876, Nr. 24. (Schmidt's Jahrb. ebendaselbst.)

[2]) Schweizer ärztl. Correspondenzbl. Jahrg. 4, Nr. 52, 1876. (Schmidt's Jahrb. 1881, Bd. 189, p. 135 ff.)

[3]) Allg. med. Centralztg. Jahrg. 47, Nr. 67; August 1878. (Schmidt's Jahrb. daselbst.)

[4]) Schweizer ärztl. Correspondenzbl. Jahrg. 1880, Nr. 14, p. 459; Nr. 15, p. 492. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1880, Bd. 1, p. 473.)

Alfred Hoffmann[1]), der in Basel während mehrerer Jahre Versuche über den Werth und die Wirkung der Condurangorinde angestellt hat, ist zu der Ueberzeugung gekommen, dass, wenn die Condurangorinde auch nicht ein absolut sicheres, so doch sehr empfehlenswerthes Mittel gegen Krebs sei. Bei Magenkrebs werden nach Hoffmann unter consequentem Gebrauch von Condurango die Schmerzen und das Erbrechen gelindert, der Appetit und die Verdauung gehoben, so dass die Besserung durch das Steigen des Körpergewichtes direct nachgewiesen werden kann. — Das Mittel wurde von Hoffmann in folgenden Formen gereicht: a) als Macerationsdecoct, 15,0 Cort. Condurango während 12 Stunden mit 360,0 Wasser macerirt und darauf auf 180,0 eingekocht; b) als einfaches Decoct 15,0 : 180,0; c) als Fluid-Extract nach Bliss, Keene & Co. bereitet; d) als Tinctur 1,0 : 5,0; e) als Vinum Condurango, das Extract in Malagawein gelöst.

Trotz dieser vielen günstig lautenden Urtheile über den Werth der Condurangorinde, namentlich bei Magenkrebs, hat man sie in neuerer Zeit doch mehr und mehr verlassen, offenbar desshalb, weil von vielen Seiten wiederum Fälle veröffentlicht wurden, wo das Mittel ohne Nutzen angewandt worden war. Ausserdem ist in den Fällen von Magenkrebs, wo man das Mittel mit gutem Erfolg angewandt haben will, immer die Diagnose „Krebs" angezweifelt worden.

L. Riess[2]) hat neuerdings den Versuch gemacht, der Condurangorinde wiederum zu ihrem Werth und ihrer Bedeutung zu verhelfen, indem er sagt, dass sie sehr mit Unrecht missachtet und verworfen worden sei. Er glaubt dieselbe nach seiner reichen Erfahrung gerade bei dem Magencarcinom dringend empfehlen zu können. Stets trat nach längerem Gebrauch auch in drei schweren, weit vorgeschrittenen Fällen, eine wesentliche Besserung ein. Vorhandene Schmerzen liessen nach, die Kranken bekamen Appetit, und nicht selten hob sich das Körpergewicht in beträchtlicher Weise. Auch die fühlbaren Tumoren verkleinerten sich. Riess sagt zum Schluss seiner Mittheilung, dass wir in der Condurangorinde ein Mittel besitzen, „dessen Wirkungen über die eines Stomachicums weit hinausgehen". Als beste Verordnung hält Riess ein Decoct der Rinde von 10,0 : 180,0 mit Zusatz von Syrup. Cort. Aurant. 20,0, pro die zu verbrauchen.

In neuester Zeit hat sich auch H. Schulz[3]) über Condurango sehr günstig geäussert: „Versuche, die unter meiner Leitung von Kaempfe[4]) an Gesunden mit der alkoholischen Tinctur angestellt wurden, ergaben durchgehend eine deutlich vermehrte Zunahme der Esslust; in einem Falle, wo im Verlaufe einer gleichzeitigen Milchkur wiederholte Durchfälle aufgetreten waren, verschwanden diese völlig unter dem Gebrauche der Tinctur. Angezeigt ist der

---

[1]) Siehe das Citat auf S. 81.

[2]) Berl. klin. Wochenschr. Jahrg. 24, 1887, Nr. 10. (Schmidt's Jahrb. 1887, Bd. 214, p. 36.)

[3]) Hugo Schulz, Grundriss der praktischen Arzneimittellehre. Stuttgart 1888, p. 137.

[4]) Guido Kaempfe, Ueber die Wirkung einiger Amara beim gesunden Menschen. Inaug.-Dissert. Greifswald 1885.

Gebrauch der Rinde in gewissen Fällen von chronischer Erkrankung des Magens, sowie bei Verdacht auf Carcinom. In vielen Fällen wirkte das Decoct (15,0 : 200,0) neben Steigerung der Esslust auch günstig auf die gleichzeitig bestehenden Magenschmerzen ein."

C. A. Ewald[1]) giebt zwar auch die günstige Wirkung des Condurango auf das Allgemeinbefinden beim Magenkrebs zu, wovon er sich selbst oft genug habe überzeugen können, führt sie aber darauf zurück, dass durch die Condurango-Behandlung der beim Magenkrebs zugleich bestehende Magencatarrh gebessert werde, nicht aber der Krebs als solcher. In den Fällen von Magenkrebs, welche durch Condurango geheilt sein sollen (es werden die Mittheilungen von Friedreich, Drszewezky-Erichsen und Riess citirt), bezweifelt er die Diagnose „Magenkrebs". Ewald empfiehlt daher die Condurangorinde als ein vortreffliches Stomachicum nicht nur bei Magenkrebs, sondern auch bei genuinem Magencatarrh, spricht aber dem Mittel eine specifische Wirkung gegen Krebs ab.

Tschelzow[2]) hat den Einfluss des Condurangodecoctes auf die Absonderung der Verdauungssäfte geprüft, indem er bei Hunden eine Magen- resp. Darm- und Gallenblasenfistel anlegte, die Thiere einige Zeit hungern liess und ihnen dann, nachdem der Magen noch vorher mit Wasser ausgespült und die pro Minute gelieferte Menge der einzelnen Verdauungssäfte bestimmt worden war, Condurangodecoct (8,0 : 180,0) in den Magen brachte und jetzt wieder die pro Minute gelieferte Menge der einzelnen Verdauungssäfte bestimmte. Er ist zu dem Resultate gelangt, dass das Condurangodecoct die Absonderung des Magensaftes nur wenig, die des Pancreassaftes dagegen und der Galle ziemlich stark vermehre.

Auch die neueste pharmakotherapeutische Publication, welche im Moment, wo dieses Manuscript zum Abdruck kommt, vorliegt, Cloëtta-Filehne's Lehrbuch der Arzneimittellehre[3]), äussert sich über unser Mittel nicht ungünstig: „Es lässt sich nicht leugnen, dass die Condurangorinde als Stomachicum gute Dienste leisten kann; sie bringt sehr häufig bei Magengeschwüren und Magengeschwülsten eine wesentliche Besserung hervor, vermindert die Schmerzen und den Brechreiz und ist eines der besten Mittel zur Verbesserung des Appetites."

Aus dieser kurzen Zusammenstellung der bisherigen, mir zugänglichen Mittheilungen über die therapeutische Verwendung und die Wirkung der Condurangorinde sieht man, dass die Meinungen der einzelnen Autoren über den Werth und die therapeutische wie auch physiologische Wirkung des Mittels zwar auseinander gehen, dass jedoch Niemand direct schädliche Wirkungen gesehen hat und dass gerade die letzten, möglichst kritschen Veröffentlichungen sich über unser Mittel entschieden lobend aussprechen. Die Verschiedenartigkeit der mit Condurango erzielten Erfolge ist vielleicht zum Theil auf die Form, in welcher das Mittel in einzelnen Fällen

---

[1]) C. A. Ewald, Klinik der Verdauungskrankheiten. Berlin 1888, p. 182.

[2]) Botkin's klin. Wochenschrift; Petersburg, Jahrg. 1888, Nr. 16 und 17, p. 301.

[3]) 5. und 6. Auflage. Freiburg 1889, p. 164.

dargereicht worden ist, zurückzuführen, da das wirksame, resp. giftige Princip der Condurangorinde in Folge seiner besonderen Eigenschaften, die weiter unten näher beschrieben werden sollen, nicht bei jeder Darreichungsform zur Verwendung gelangen kann; ich sage „vielleicht", weil ich nicht sicher angeben kann, ob das toxikologisch wirksame Princip auch das therapeutisch wirksame ist; zum Theil ist die Verschiedenheit des Erfolges aber ohne Zweifel auch darauf zu beziehen, dass unter dem Namen „Condurango" verschiedene Pflanzen in den Handel gebracht werden, so dass bei den mit Condurango angestellten Versuchen hier und da wohl auch eine unechte Droge zur Anwendung gelangt sein dürfte.

2. Die verschiedenen Arten der Condurangorinde, resp. die statt derselben in den Handel gebrachten Drogen.

Ich muss mich hier darauf beschränken, die einzelnen, unter dem Namen Condurango in den Handel kommenden Drogen kurz anzuführen, und will nur von der echten Condurangorinde eine genauere Beschreibung geben, wobei ich mich an die Angaben halte, welche ich in der Literatur vorfinde.

Die Condurangorinde[1]) wird nach Triana von Gonolobus Condurango, einer neuen Art aus der Familie der Asclepiadeen, abgeleitet, welche in Ecuador und Peru einheimisch ist. Diese Condurangorinde wird allgemein als die echte und wirksamste angesehen. Jedoch wird der Name Condurango oder Cundurango noch anderen Rinden von Pflanzen derselben Familie beigelegt. So in Neu-Granada der Rinde der Macroscepis Trianae Decaisne, in den westlichen Cordilleren von Ecuador der des Condurango aus Huancabamba oder Cundurango blanco. Die Pflanze heisst dort[2]) Bejuco de perro oder Mataperro[3]), weil man mit dem Aufgusse derselben Hunde tödtet. — H. G. Reichenbach erklärte sie für eine neue Art und beschrieb sie als Marsdenia Condurango. Die Vermuthung, dass sie mit Gonolobus Condurango identisch sei, hält Reichenbach für ausgeschlossen und stellt die Marsdenia als die echte Condurangorinde hin.

Im pharmaceutischen Jahresbericht (7. Jahrg. 1872, p. 37) finde ich erwähnt, dass in Ecuador allein über 50 andere, theilweise ebenfalls den Gonolobeen angehörige, darunter auch mehrere milchsaftführende und giftige Lianengewächse (Bejucos) existiren sollen.

Einige der Condurango nahe verwandte Gonolobusarten, wie G. riparius Kth., G. viridiflorus Roem. et Sch., G. glandulosus Poep., G. macrophyllus Mchx., G. discolor Roem. et Sch., werden[4]) in ihrer Heimath als Heilmittel und zur Bereitung eines Pfeilgiftes verwendet.

---

[1]) L. Bötticher, Archiv der Pharmacie, dritte Reihe, 1882, **20**, p. 643.

[2]) F. A. Flückiger, Pharmakognosie des Pflanzenreiches. Zweite Aufl. 1883, p. 554.

[3]) Bejuco heisst spanisch die Liane (Schlingpflanze), perro Hund, matár tödten.

[4]) Geissler und Moeller, Realencyclopädie der Pharmacie, Bd. **4**, 1888, p. 714.



Vor Kurzem [1]) ist noch eine Condurangosorte von Mexico als ein Ersatz für die echte, von Gonolobus Condurango Triana stammende Ecuadorrinde angeboten. Es hat sich jedoch erwiesen, dass diese neue Droge mit der echten Condurangorinde nur einen gemeinsamen Namen trägt, im Uebrigen aber mit ihr in nichts übereinstimmt.

Ausserdem werden [2]) noch die kleingeschnittenen Stengel der in Venezuela einheimischen Mikania Guako als Condurango in den Handel gebracht. Ueber diese siehe F. L. Strumpf's Arzneimittellehre (Bd. II, p. 13 ff. Berlin 1855) und M. v. Pettenkofer's Inaug.-Dissertation (München 1843).

Nach Schroff jun. [3]) ist der echte Condurango ein milchsaftführendes, holziges Schlinggewächs, und kommt am westlichen Abhange der Anden in Ecuador in einer Höhe von 4—5000 Fuss vor. Schroff beschreibt den makroskopischen Bau der Rinde folgendermassen:

„Die Droge bildet theils rinnenförmige, theils röhrenförmige, verhältnissmässig schwere, 4—8,8 cm lange, 2—6 mm dicke Rindenstücke, welche völlig geruchlos sind und nur schwach bitter, aber nicht aromatisch schmecken. Die Aussenfläche ist seltener hellgelblichbraun mit spärlichen Andeutungen flacher Querrisse, ziemlich glatt, mit warzenförmigen Hervorragungen und schwarzen punktförmigen Flechtenansätzen versehen, viel häufiger dagegen von einer rauhen, unregelmässige Längsfurchen und schwache Längsrisse darbietenden braunen Borke gebildet, welche hie und da Reste einer silbergrauen Epidermis trägt. Obwohl nicht spröde, fehlt doch stellenweise die Borke und zeigt darunter die fahlgelbe Rinde blossliegend. Innenfläche längsfaserig, schmutzig-röthlichgelb. Bruch an dicken Exemplaren körnig, an dünnen Stücken ziemlich eben und an der Grenze der Mittelrinde lange, dünne, borstenförmig emporstehende Fasern zeigend, welche von den daselbst vorkommenden Bündeln von Bastfasern herrühren. Auf dem glatten Querschnitt erscheinen auf gelblichem Grunde in mehr oder weniger deutlichen tangentialen Reihen angeordnete rothgelbe Punkte, die unter dem Mikroskop als Gruppen von Steinzellen sich erweisen."

In Bezug auf den mikroskopischen Bau der Rinde will ich die Beschreibung von L. Bötticher [4]) wiedergeben, welche mit der von A. Vogl [5]) im Allgemeinen übereinstimmt und noch einige Vervollständigungen enthält:

„Zu äusserst findet sich eine verschieden starke, etwa 10—15 Lagen zählende Korkschicht, die in ihrer Structur dem gewöhnlichen Kork entspricht. Unter dem Korke liegt eine ziemlich starke Schicht dickwandigen, collenchymatischen Gewebes, dessen Zellen vielfach wohlausgebildete rhombische Einzel- und Zwillingskrystalle einschliessen; gleichzeitig finden sich in dem Collenchym einzelne Stärkekörner. Die Wandungen des nun folgenden primären Parenchyms sind dünner; als Inhalt dieser Zellen nimmt man, ganz besonders in etwas älteren Rinden, grössere Stärkekörner in reichlicher Menge wahr, ebenso zahlreiche, meist einzeln in den Zellen liegende Krystalldrusen von Calciumoxalat und vereinzelte, ziemlich weite, hin- und hergebogene, einfach verzweigte Milchsaft-

[1]) Chemikerztg. Cöthen 1888, Nr. 24, p. 392 ff.

[2]) Alb. Wigand, Lehrbuch der Pharmakognosie. Dritte Auflage, 1879, p. 122.

[3]) Wiener med. Presse Jahrg. 18, Nr. 1, p. 18, 1872. (Pharmac. Jahresber. 7. Jahrg., 1872, p. 74; daselbst findet sich auch eine Beschreibung der Rinde von Uloth aus Neues Jahrb. für Pharm. Bd. 37, p. 65.)

[4]) Siehe das Citat auf S. 90.

[5]) Zeitschr. des allgem. österr. Apothekervereins, Jahrg. 1872, p. 109.

röhren. Innerhalb des primären Rindenparenchyms liegen in ziemlich regelmässigen Abständen Gruppen von farblosen sclerotischen Fasern; diese Fasern haben meist ein enges Lumen und sind sehr lang gestreckt. Noch im primären Rindenparenchym, an der Grenze des Bastes, finden sich ebenfalls in ziemlich regelmässigen Abständen Nester von grossen, stark verdickten, grobgetüpfelten, gelben Steinzellen. In den älteren Rindenstücken liegen solche Steinzellen in 2 oder 3 lockeren Kreisen, während dann die sclerotischen Gruppen wenig oder gar nicht ausgebildet sind. Das zwischen beiden, resp. zwischen den verschiedenen Steinzellenkreisen liegende Parenchym enthält zahlreiche, leicht an ihrem dunklen Inhalte kenntliche Milchsaftröhren, Zellen mit Oxalatdrusen und solche, die mit Stärke gefüllt sind; die Stärke ist wiederum besonders in älteren Rinden in grosser Menge vorhanden. Im Bast finden sich zahlreiche, meist einzelne oder zu 2—3 vereinigte Reihen radial verlaufender grosser Zellen, welche Stärke enthalten, zuweilen unterbrochen von kleineren, Krystalldrusen enthaltenden Zellen. Zwischen diesen radialen Zellenreihen (den Markstrahlen) finden sich, unregelmässig eingestreut, Milchsaftröhren und Siebröhren, einzeln oder auch zu kleineren Gruppen vereinigt, und von kleineren parenchymatischen, stärkeführenden Zellen umschlossen."

Dieser Beschreibung von Bötticher sind sehr anschauliche Abbildungen beigefügt.

Die neueste pharmakognostische Beschreibung unserer Rinde stammt von J. Moeller[1]). Danach kommt die Rinde in fingerlangen Röhren oder Rinnen von 1—7 mm Dicke vor. Aussen ist sie bräunlich, weichkorkig oder warzig-schuppig, unterseits derb längsstreifig, am Bruche körnig, am Querschnitt grauweiss mit gelblichen Körnern. — An den zartzelligen Plattenkork schliesst sich ein Phelloderm an, welches zahlreiche Einzelkrystalle führt. Auf dem Querschnitte sind Mittel- und Innenrinde einander sehr ähnlich, da die kurzzelligen Markstrahlen wenig hervortreten und Bastfasern (die primären Bündel ausgenommen) fehlen. In beiden finden sich Steinzellengruppen, endlose, dünne aber derbrandige Milchsaftschläuche und kurzgliederige weite Siebröhren; das Parenchym enthält theils Stärke in einfachen oder zusammengesetzten Körnchen, theils Krystalldrusen. Ein instructives Bild veranschaulicht diese Schilderung.

3. Bestandtheile der Condurangorinde.

Nach der chemischen Analyse von Antisell[2]) enthält die Rinde 8 % Wasser und liefert beim Verbrennen 12 % Asche; die übrigen 80 % bestehen aus organischen Stoffen, und zwar aus:

einer fetten, in Aether ganz und in starkem Alkohol nur partiell löslichen Materie	7,0 %
gelbem, in Alkohol löslichen Harze	2,7 %
Gummi und Glycose von der Stärke	5,0 %
Tannin, gelbem und braunem Farbstoffe	12,6 %
Zellstoff, Lignin etc.	63,5 %

Eine krystallisirbare organische Base konnte ebenso wenig wie ätherisches Oel darin entdeckt werden.

In einer anderen[3]), aber ungenauen Analyse wird eine weiss-

[1]) Lehrbuch der Pharmakognosie. Wien 1889, p. 242.
[2]) l. c.; ferner Pharmaceut. Jahresber. Jahrg. 6, 1871, p. 158.
[3]) Schmidt's Jahrb. 1872, Bd. 153, p. 261.

liche amorphe Masse von stechendem Geschmack und eine gelbliche harzartige Substanz von etwas benzoëähnlichem Geruch erwähnt, die auf der Haut Hitzegefühl und Jucken errege. Als den wirksamen Bestandtheil sehen die Americaner das gelbe Harz an.

Eine unter dem Titel „Étude sur le Gonolobus Condurango“ von Fräulein J. van Diest[1]) verfasste Arbeit enthält ausser einer Uebersicht der bisherigen Mittheilungen über die Condurangorinde auch das Ergebniss der von der Verfasserin selbst angestellten chemischen Untersuchung. Letztere stimmt im Ganzen mit der von Antisell darin überein, dass die Pflanze, abgesehen von einem durch überhitzte Dämpfe aus dem harzigen Stoffe abscheidbaren ätherischen Oele von aromatischem Geruch und, abgesehen von einem amorphen Bitterstoffe, nur die gewöhnlichen Bestandtheile der Pflanzen enthält. Alkaloide und Glycoside fehlen also.

1872 hat G. Vulpius[2]), von dem wir im nächsten Abschnitt noch zu sprechen haben, die Condurangorinde hinter einander mit Aether, Alkohol, Wasser, Salzsäure und Kalilauge extrahirt und dann die Auszüge der Reihe nach auf darin aufgenommene Bestandtheile geprüft. Von den dabei erzielten und besprochenen Bestandtheilen verdienen anscheinend nur die folgenden hier einer Erwähnung:

zwei eigenthümliche Harze,
ein harziger und krystallinischer Bitterstoff,
eisengrünende Gerbsäure und
ein durch Alkali dunkelgelb werdendes Chromogen.

Daraufhin glaubt Vulpius annehmen zu dürfen, dass, wenn Condurango wirklich die von ihm gerühmten Wirkungen besitze, nur die beiden Harze als Träger derselben anzusehen sein dürften, und dass in Folge dessen eine Tinctur aus starkem Alkohol oder ein spirituöses Extract als empfehlenswerthe Arzneiformen der Condurangorinde zu betrachten seien.

F. A. Flückiger[3]) will im Jahre 1882 ausser einem Bitterstoffe noch ein Alkaloid aus der Condurangorinde erhalten haben, beide aber amorph und nur in sehr geringer Menge.

Auch Schmiedeberg[4]) sagt, dass die Condurangorinde ausser einem eigenartigen Glycoside eine strychninartig wirkende Base in sehr geringer Menge enthalte.

In J. Möller's schon erwähntem Lehrbuche der Pharmakognosie vom Jahre 1889 findet sich folgende Angabe über die wirksamen Bestandtheile der Condurangorinde: „Trotz wiederholter Untersuchungen konnten specifisch wirkende Bestandtheile nicht dargestellt werden. Nur Spuren eines Bitterstoffes und eines strychninartig wirkenden Alkaloids will man gefunden haben.“

---

[1]) Thèse présentée à la faculté de philosophie de Bern. Louvain 1878, 8°, 32 pp. (Schmidt's Jahrb. 1881, Bd. 189, p. 135 ff.)

[2]) N. Jahrb. für Pharm. Bd. 37, p. 193 und 257. (Pharmaceut. Jahresber. 1872, p. 80.)

[3]) l. c.

[4]) Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. 1. Aufl. Leipzig 1883, p. 120; 2. Aufl. 1888, p. 160.

II. Ueber das Condurangin.

Mit diesem Namen hat G. Vulpius[1]) ein von ihm im Jahre 1885 aus der Condurangorinde erhaltenes Glycosid belegt. In Bezug auf die Entdeckung des Condurango-Glycosides sagt Vulpius Folgendes:

„Bei einer im Jahre 1872 ausgeführten und im „Jahrbuch der Pharmacie“ veröffentlichten Arbeit über die damals von America aus als neuestes Mittel gegen Carcinom empfohlene Condurangorinde, welche jedoch bezüglich eines in letzterer vermutheten wirksamen Alkaloids ebenso geringe Aufhellung brachte, als eine von mir im Jahre 1878 in grösserem Massstab unternommene Wiederholung derselben, war es mir schon aufgefallen, dass die kalt bereiteten wässerigen Auszüge sich beim Erwärmen sehr stark trübten. Diese Thatsache drängte sich meiner Erinnerung wieder auf beim Studium einer Mittheilung von Tanret[2]) über das von ihm aus der Wurzel von Asclepias Vincetoxicum hergestellte Vincetoxin. Auch hier wurde ein sehr ausgesprochenes Trübwerden der wässerigen Lösung des Extractes beim Erwärmen beobachtet. Die Vermuthung, dass ein und derselbe oder doch ein nahe verwandter Körper auch das Trübwerden der wässerigen Condurangoauszüge veranlassen könne, lag um so näher, als die Stammpflanze der Condurangorinde, Gonolobus Condurango Triana, gleichfalls der Familie der Asclepiadeen angehört. Es wurde desshalb die Condurangorinde genau auf die Weise behandelt, nach welcher Tanret das Vincetoxin gewann.“ Diese Weise wird gleich näher besprochen werden.

B. Chemischer Theil.

Ich werde auch in diesem Theile bereits einige Thierversuche kurz zu erwähnen haben, weil gerade diese dazu führten, das Condurangin als ein Gemisch zu erkennen.

I. Darstellung des Condurangins und Condurangoharzes.

Die grobgepulverte Rinde wurde von G. Vulpius mit 1%iger Kalkmilch zum steifen Brei ausgestossen und derselbe durch Percolation mit kaltem Wasser erschöpft. Der klare Auszug gab beim Sättigen mit Chlornatrium einen nicht ganz unerheblichen Niederschlag, welcher, auf einem Filter gesammelt, mit concentrirter Chlornatriumlösung gewaschen und nach dem Trocknen mit Chloroform ausgezogen, an letzteres so viel darin löslicher Substanz abgab, dass nach Behandlung dieses Auszuges mit Thierkohle beim Verdunsten des Chloroforms ein fester Rückstand hinterblieb, dessen Gewicht 1,2 % der verwendeten Rinde betrug.

---

[1]) Archiv für Pharmacie, dritte Reihe, Bd. 23, 1885, p. 299.
[2]) Journ. de Pharmacie et de Chimie Sér. 5, vol. 11, p. 210. Paris 1885.

In der Absicht, vielleicht eine grössere Ausbeute an Condurangin aus der Rinde zu erhalten, habe ich den Versuch gemacht, auf die leichte Löslichkeit des Glycosides in Alkohol Rücksicht nehmend, die Rinde mit 95—96%igem Alkohol zu extrahiren. Zu diesem Behufe wurden 80 g Rinde [1]) mit der 4fachen Menge 95—96%igen Alkohols übergossen, 48 Stunden stehen gelassen und darauf der Alkohol abfiltrirt. Um aus dem klaren grünlichen Filtrate das Harz, welches natürlich neben dem Glycosid in dem Alkohol gelöst war, zu entfernen, wurde das Filtrat fast bis zur Trockene eingedampft, der weiche harzige Rückstand mit recht viel Wasser versetzt und gut durchgerührt, wobei eine gelblichweisse Emulsion entstand, die unverändert durchs Filter ging. Diese Emulsion wurde so lange mit Aether ausgeschüttelt, als die ätherische Schicht sich noch überhaupt grün färbte und aus der wässerigen unteren Schicht Bestandtheile aufnahm. Zur Erleichterung des Ausschüttelns wurde vordem etwas Chlornatriumlösung hinzugesetzt. Der Aether wurde jedesmal von der wässerigen Lösung, welche allmählig klar wurde, vorsichtig abgehoben, die einzelnen Portionen zu einander gethan und das Ganze zum Verdunsten bei Seite gestellt, wobei eine dunkelgrüne harzige Masse als Rückstand hinterblieb, auf deren eventuellen Glycosidgehalt vorläufig keine Rücksicht genommen wurde. Die rückständige, ziemlich klare wässerige Lösung wurde nun mit concentrirter Chlornatriumlösung versetzt und der dabei entstandene Niederschlag nach der von Vulpius angegebenen Methode weiter verarbeitet. Auf diese Weise habe ich 0,4 g Glycosid erhalten oder 0,5 % der verwendeten Rinde, also bedeutend weniger als von Vulpius angegeben worden ist. Es kommt hier eben der Umstand in Betracht, dass, wie ich später fand, der Aether der wässerigen Conduranginlösung einen Theil des Glycosids entzieht.

Ferner habe ich versucht, die Rinde mit verdünntem (4%igem und 25%igem) Alkohol zu extrahiren. Das hierbei gewonnene Filtrat war von dunkelbraunrother Farbe. Dieses Filtrat wurde bis auf ein Viertel eingedampft, nach dem Erkalten mit concentrirter Chlornatriumlösung versetzt, nach einiger Zeit filtrirt und der Filterrückstand nach Vulpius weiter verarbeitet. Bei diesem Verfahren betrug der Chloroformrückstand zwar 1,38 % der verwendeten Rinde, war jedoch im Wasser nur zum Theil löslich, was offenbar auf einen Theil zugleich extrahirten Harzes zurückzuführen ist. Desshalb bin ich, um ein Glycosid von den angegebenen, weiter unten zu besprechenden Eigenschaften zu erhalten, zu dem von Tanret und Vulpius angegebenen Verfahren zurückgekehrt, wobei ich, gleichgültig, ob ich grössere oder kleinere Mengen der Condurangorinde zur Verarbeitung nahm, nur circa 0,9 % Glycosid aus der verwendeten Rinde erhalten konnte.

Da ich das neben dem Condurangin in der Condurangorinde enthaltene Harz auch giftig fand, so habe ich die Rinde, nachdem sie bereits zum Zweck der Glycosidgewinnung mit Wasser extrahirt

[1]) Die erste hierbei angewandte Condurangorinde habe ich vom Apotheker H. Sturm in Dorpat bezogen, welcher mir versicherte, dass es die echte Ecuadorrinde sei; sie stimmte auch, wenigstens den äusseren Merkmalen nach, mit der Beschreibung der echten Condurangorinde überein. Später habe ich die echte Condurangorinde in grösserer Quantität von Gehe & Co. in Dresden bezogen; dieselbe war von gleicher Beschaffenheit wie die von H. Sturm bezogene.

und mehrere Male damit ausgewaschen worden war, nochmals mit 95%igem Alkohol extrahirt, filtrirt und das Filtrat zur Trockene eingedampft, wobei als Rückstand ziemlich bedeutende Quantitäten einer schmutziggrünen Harzmasse hinterblieben. Um das Harz von etwa beigemengtem Glycosid, welches noch nachträglich aus der Rinde extrahirt worden sein konnte, zu befreien, wurde die harzige Masse in Eisessig gelöst, diese Lösung mit Wasser versetzt und die hierbei entstandene milchartig aussehende Emulsion, welche unverändert durchs Filter ging, mit etwas Sodalösung versetzt. Das Harz blieb jetzt beim Filtriren auf dem Filter zurück. Dieser Filterrückstand wurde mehrere Male mit Wasser ausgewaschen, nochmal in Alkohol gelöst und letzterer eingedampft. Das Condurangin in Eisessig gelöst, mit Wasser und Sodalösung versetzt, giebt keinen Niederschlag.

Ein Alkaloid, welches Flückiger und Schmiedeberg aus der Condurangorinde erhalten haben wollen, habe ich darin nicht gefunden. Leider hat Flückiger weder die Darstellungsweise, noch die Eigenschaften des Alkaloids angegeben. Von Schmiedeberg sind ebenfalls über die Darstellungsweise keine Angaben gemacht worden. Das Alkaloid scheint eben nur in minimalen Mengen vorhanden zu sein.

II. Chemische Eigenschaften des Condurangins und Condurangoharzes.

Das Condurangin stellt nach G. Vulpius[1]) ein schwach gelblich gefärbtes Pulver von aromatisch bitterem Geschmack dar. Wird es in einem ihm gleichen Gewichte Weingeist gelöst, so lange Aether zugesetzt, als noch eine Trübung entsteht, die Mischung mit ihrem halben Volumen Wasser geschüttelt und der Ruhe überlassen, so liefern die hierbei entstehenden beiden Flüssigkeitsschichten beim Verdunsten Rückstände, deren Eigenschaften in den meisten Punkten übereinstimmen, mit Ausnahme jedoch des Umstandes, dass der etwa fünf Sechstel der Substanz betragende Verdunstungsrückstand der wässerigen Schicht nicht in Aether und der Rückstand der ätherischen Schicht, aus welcher durch Ausschütteln mit Wasser und verdünnter Säure sehr geringe Spuren eines basischen Körpers und einer Verbindung von saurem Charakter entfernt waren, nicht in Wasser löslich ist. Wohl aber löst sich der letztere in der wässerigen Lösung des ersteren und muss somit dieser als sein eigentliches und natürliches Lösungsmittel gelten. Beide Antheile aber sind sowohl in Weingeist wie auch in Chloroform löslich. Aus den geringen Unterschieden im Verhalten der durch Behandeln des Vincetoxins mit Aether erhaltenen beiden Antheile und angesichts der übereinstimmenden, bei der Elementaranalyse[2]) gewonnenen Resultate hat Tanret den Schluss gezogen, dass es sich hier nur um zwei Modificationen des nämlichen Körpers handle. Es mag dahingestellt bleiben, in wie weit diese Auffassung gerechtfertigt erscheint, keinesfalls soll dieselbe ohne

[1]) l. c.
[2]) Tanret hat für die beiden durch Aether getrennten Antheile des Vincetoxins die Formel $C_{16}H_{12}O_6$ gefunden.



Weiteres auf die aus Condurangorinde erhaltene, durch Aether in zwei Theile trennbare Substanz übertragen werden.

Die wässerige Lösung des wasserlöslichen Körpers trübt sich beim Erwärmen, ganz besonders aber thut dies diejenige der beiden vereinigten Theile, so dass schon ein Gehalt von zwei Procent genügt, um die Flüssigkeit noch weit unter dem Siedepunkt des Wassers in eine ziemlich feste Gallerte zu verwandeln. Sowohl Trübung als gallertartiger Zustand verschwinden, wenn auch langsam, so doch vollständig wieder in niederer Temperatur, so dass also hier ein Körper vorliegt, welcher sich in Bezug auf die Beschaffenheit seiner wässerigen Lösungen bei verschiedener Temperatur genau umgekehrt verhält wie Leim.

Sämmtliche hier erwähnte Eigenthümlichkeiten zeigt auch das von Tanret dargestellte Vincetoxin. Die wässerige Lösung des aus Condurango gewonnenen Körpers verhält sich auch insofern ganz analog, als sie zwar nicht direct, wohl aber nach vorhergehendem mehrstündigem Kochen mit 1%iger Schwefelsäure alkalisches Kupfertartrat reducirt. Der Glycosidcharakter der Substanz ist damit ausser Zweifel gesetzt. Das neben Glycose bei Behandlung mit verdünnten Mineralsäuren entstehende Spaltungsproduct stellt sich als ein in der Hauptsache in Wasser unlöslicher, amorpher, harzartiger Körper von rothbrauner Farbe dar, welcher wahrscheinlich ein Gemisch verschiedener Verbindungen ist. Wenigstens spricht dafür der Umstand, dass er an Benzin und verdünnte Alkalien bei successiver Behandlung damit kleine Antheile abgiebt, während die Hauptmenge intact bleibt. In Alkohol, Aether und Chloroform ist er vollständig löslich.

Die nicht zu verdünnte wässerige Lösung des Condurangoglycosids wird, wenn gleichzeitig eine Mineralsäure zugegen ist, durch Jodjodkalium braun, durch Kaliumquecksilberjodid weiss gefällt und giebt auch mit Tannin einen sehr starken weissen Niederschlag, keinen dagegen mit Pikrinsäure. Ferner wird das Glycosid durch Chlornatriumüberschuss aus seiner Lösung in Wasser abgeschieden. Dieses Verhalten, welches mit demjenigen des Vincetoxins völlig übereinstimmt, spricht sehr deutlich dafür, dass auch das Condurangoglycosid zu jener von Tanret neugeschaffenen Gruppe von Verbindungen gehört, welche zwar als Glycoside zu betrachten sind, aber gleichwohl durch verschiedene allgemeine Alkaloidreagentien gefällt werden und sich weiterhin durch Fällbarkeit mittelst Chlornatrium auszeichnen. Tanret rechnet hierzu neben dem Vincetoxin noch Convallamarin, Digitaleïn, Cedrin, eventuell auch das Glycyrrhizin. Ob das Condurangoglycosid mit dem Vincetoxin völlig identisch ist oder jener neuen Gruppe unter dem besonderen Namen „Condurangin“ einzureihen sein wird, kann mit Sicherheit wohl nur durch die Elementaranalyse festgestellt werden, welche Vulpius nicht angestellt hat und die auch in den Rahmen meiner Aufgabe nicht hineingehörte. Für erstere Annahme scheint übrigens auch der Umstand zu sprechen, dass, wie das Vincetoxin, so auch das Condurangoglycosid aus nicht zu verdünnter wässeriger Lösung durch Ammoniumcarbonat, Kaliumacetat, sowie durch die Sul-

fate von Magnesium, Eisen und Kupfer gefällt wird. So weit Vulpius.

Zu diesen Angaben, welche ich bestätigen muss, kann ich noch Folgendes hinzufügen:

Das Condurangin, ein amorphes Pulver, enthält im lufttrockenen Zustande 4,2% Wasser und 0,8% Aschenbestandtheile und ist stickstofffrei. Es löst sich in Wasser ziemlich langsam auf; die Lösung schäumt stark beim Schütteln; bei längerem Aufbewahren schimmelt sie, falls man nicht sterilisirt hat, und scheint sich theilweise zu zersetzen, da auf dem Boden des Gefässes sich feste, unlösliche Partikel absetzen. Versetzt man die wässerige Lösung mit verdünnten Säuren, so werden nach einiger Zeit bereits in der Kälte geringe Mengen Glycose abgespalten, wobei die Lösung leicht getrübt wird. Freie Glycose ist in der frischen, neutralen Conduranginlösung nicht vorhanden. Ich habe versucht, den Procentgehalt der Glycose, welche beim Kochen der Glycosidlösung mit verdünnten Mineralsäuren abgespalten wird, zu bestimmen. Zu dem Zwecke wurde eine 2%ige Glycosidlösung mit 1%iger Schwefelsäure in einer gut verschlossenen Flasche 5 Stunden lang im Wasserbad erhitzt. Die ganze Lösung verwandelte sich anfangs in eine ziemlich feste Gallerte, welche beim weiteren Kochen sich wieder verflüssigte unter Abscheidung eines festen harzartigen Körpers. Behufs feinerer Zertheilung dieses ausgefallenen Körpers wurde der Inhalt der Flasche oft stark durchgeschüttelt. Allmählig nahm die Lösung eine bräunliche Farbe an. Nach 5stündigem Kochen und Erkaltenlassen der Lösung wurde letztere von dem harzartigen Spaltungsproduct abfiltrirt, die Flasche sowie das Filter mehrere Male mit Wasser ausgewaschen, das Filtrat mit Kalilauge neutral gemacht, auf ein bestimmtes Volumen gebracht und mittelst Fehling'scher Lösung der Gehalt an der mit Traubenzucker nicht identischen Glycose bestimmt. Derselbe, als Traubenzucker gerechnet, betrug 13,15% des verwendeten wasser- und aschefrei gerechneten Glycosids. Zur Controlle wurde ein zweiter Versuch auf dieselbe Weise ausgeführt und ergab an Glycose 13,18%. Bei einem weiteren Versuche wurde 1,5%ige Schwefelsäure benutzt und 6 Stunden gekocht; es ergab sich ein Gehalt an Glycose von 13,49%. Um das Gewicht des harzigen zweiten Spaltungsproductes zu bestimmen, wurde dasselbe mit Alkohol aufgenommen, ein abgemessener Theil der alkoholischen Lösung eingedampft, mehrere Stunden bei 100—105° C. getrocknet und dann gewogen. Dieses harzige Spaltungsproduct betrug 60—62% des ursprünglichen Glycosids und war fast frei von Aschenbestandtheilen. Die übrigen fehlenden Procente des verwendeten Glycosids können zum Theil vielleicht darauf bezogen werden, dass der Zucker schwächer reducirt als Dextrose, wenigstens ergab das Eindampfen eines Theiles vom neutralisirten Filtrate stets mehr Glycose, als Dextrose der Titration nach hätte vorhanden sein dürfen. Es wurde ferner das nach 5stündigem Kochen mit 1%iger Schwefelsäure zurückgebliebene harzartige Spaltungsproduct, nachdem es so lange mit Wasser ausgewaschen worden war, bis darin keine Glycose mehr nachgewiesen werden konnte, zum zweiten Male mit 1%iger Schwefelsäure 5 Stunden gekocht; dabei konnten im Filtrate noch geringe Mengen abgespaltener

Glycose nachgewiesen werden, ja bei einer nochmaligen Wiederholung des Versuches waren noch immer Spuren von neu abgespaltener Glycose nachzuweisen. Die letzten Reste der Glycose lassen sich also nur schwer gewinnen, während der grössere Theil verhältnissmässig leicht abgespalten wird. Man kann also rechnen, dass die aus dem Condurangin abspaltbare Glycose auf Fehling'sche Lösung so wirkt, wie 14% Traubenzucker es thun würden. Genauere Bestimmungen lagen mir vom rein medicinischen Standpuncte aus fern.

Der harzige Rückstand betrug nach 3maligem Kochen zu je 5 Stunden nur noch 38,41% des ursprünglichen Glycosids. Dieser Rückstand stellt einen braunen, in trockenem Zustande harten, harzigen Körper dar, der in Wasser unlöslich, in Alkalien beim Kochen zum Theil löslich ist; in Alkohol, Aether und Chloroform löst er sich vollständig auf. Dieses Spaltungsproduct ist anfangs noch giftig, je länger man es aber mit verdünnten Mineralsäuren kocht, desto mehr nimmt es an Giftigkeit ab (vgl. Versuch 59).

Die Glycose ist nicht gährungsfähig, was daraus hervorgeht, dass sie mit frischer Hefe, deren Wirksamkeit vorher mit Traubenzucker festgestellt wurde, gemischt und in einem über Quecksilber umgekehrten Reagensgläschen an einen warmen Ort gestellt, während dreier Tage keine Entwicklung von Kohlensäure zeigte.

Schon oben ist erwähnt, dass die wässerige Conduranginlösung auch ohne Säurezusatz beim Erwärmen stark getrübt wird, so dass schon eine 2%ige Lösung in eine ziemlich feste Gallerte verwandelt wird; bei weiterem Erhitzen verflüssigt sich diese Gallerte wieder unter Abscheidung eines zusammengeballten, harzig aussehenden Körpers, der auf der ziemlich klaren, nur leicht opalisirenden Lösung schwimmt. Eine 2%ige wässerige Conduranginlösung wird bereits bei einer Temperatur von 34—35° C., also bei längerem Halten des Gefässes in der Hand, dicklich, lässt sich aber durch Zusatz von Wasser, welches dieselbe Temperatur besitzt, mischen und verflüssigen. Ein eigentliches Gerinnen der Lösung, d. h. Ausscheidung eines zusammengeballten Klumpens, beginnt erst bei einer Temperatur von 50—60° C. Säuren und Alkalien beeinflussen die Gerinnung der Conduranginlösung beim Erwärmen nicht; Alkohol hebt die Gerinnung erst bei einer Concentration von 40% auf.

Es verhält sich das Condurangin, was die Gerinnung seiner wässerigen Lösung beim Erwärmen betrifft, ähnlich wie das Eiweiss; es scheint ein grosses Molecül zu besitzen, da es durch thierische Membranen nicht dialysirbar ist (vgl. Versuch 63), und verhält es sich in Bezug auf letztere Eigenschaft gleich der Quillajasäure und dem Sapotoxin.

Da die Condurangorinde in der Praxis oft in Form eines Decoctes verordnet wird, so schien es mir von Wichtigkeit zu sein, daraufhin zu untersuchen, ob beim Kochen der wässerigen Conduranginlösung das ganze Glycosid ausgefällt wird, oder ob ein Theil noch in Lösung bleibt, und wie sich eventuell die beiden Antheile zu einander und in Bezug auf die toxikologische Wirkung verhalten. Zu diesem Behufe wurde 1 g wasser- und aschefreies Glycosid in 2%iger wässeriger Lösung in einer Flasche so lange gekocht, bis sich die anfangs entstandene Gallerte wieder verflüssigte und auf der Ober-

fläche der klaren Lösung ein zusammengeballter Körper ausschied. Die leicht opalisirende Lösung wurde heiss abfiltrirt und Flasche wie Filter mit heissem Wasser ausgewaschen. Von dem auf ein bestimmtes Volumen gebrachten Filtrate wurde ein kleiner Theil eingedampft, der eventuelle Rückstand mehrere Stunden bei 100—105° C. getrocknet und gewogen. Es erwies sich, dass von dem ursprünglichen 1,0 g Glycosid 0,2331 g, d. h. **23,31** % beim Kochen in Lösung zurückgeblieben war. Diese Lösung will ich mit I bezeichnen. Der darin enthaltene Rest von Condurangin lässt sich beim Sättigen der Lösung mit Chlornatrium auch noch ausfällen. Der beim Kochen ausgefallene Antheil des ursprünglichen Glycosids löste sich in kaltem Wasser auch ohne den ersten Antheil, zum Unterschiede von dem durch Aether aus der wässerigen Conduranginlösung getrennten Antheile, innerhalb 10—12 Stunden wieder vollständig auf. Auch von dieser auf ein bestimmtes Volumen gebrachten Lösung II wurde ein kleiner Theil eingedampft, getrocknet und gewogen. Das Gesammtgewicht dieses zweiten Antheiles betrug 0,7669 g, d. h. **76,69** % des ursprünglichen Glycosids. Jetzt wurden beide Lösungen, nachdem man sich zuvor noch überzeugt hatte, dass darin keine freie Glycose vorhanden war, mit 1%iger Schwefelsäure gekocht. Die Lösung I wurde dabei nur wenig getrübt, während die Lösung II sich wiederum in eine Gallerte verwandelte, welche sich bei weiterem Kochen unter Abscheidung eines harzigen Körpers verflüssigte. Nach dem Erkalten wurden die Lösungen filtrirt, mit Kalilauge neutral gemacht und mittelst Fehling'scher Lösung der Gehalt an als Dextrose gerechneter Glycose bestimmt. Der in Lösung I enthaltene Antheil ergab 0,0450 g Glycose oder **19,30** %, während der in Lösung II enthaltene Körper, welcher etwas mehr als drei Viertel des ursprünglichen Glycosids betrug, 0,0909 g Glycose lieferte oder **11,85** %. Zur Controlle wurde auf dieselbe Weise ein zweiter Versuch angestellt und ergab

an I, d. h. an beim Kochen in Lösung zurückgebliebener Substanz 0,2529 g oder **25,29** % des verwendeten Glycosids; von diesem Antheil wurde 0,0502 g oder **19,85** % Glycose abgespalten;

an II, d. h. an beim Kochen ausgefallener Substanz 0,7471 g oder **74,71** % des verwendeten Glycosids, und es wurde von diesem zweiten Antheile 0,0891 g oder **11,92** % Glycose abgespalten.

Um die beiden Antheile auf ihre Giftigkeit zu prüfen, wurden, da der beim Kochen in Lösung gebliebene Antheil von 1,0 g Glycosid sich schon früher als unwirksam erwiesen hatte, 3,0 g Glycosid in wässeriger Lösung gekocht; fast die ganze heiss abfiltrirte Lösung, welche über 0,5 g festen Rückstandes enthielt, wurde einer Katze per os beigebracht. Das Thier bot nur sehr geringe Vergiftungserscheinungen dar (vgl. Versuch 60), trotzdem 0,5 g für Katzen fast die 10fache tödtliche Dosis von dem gewöhnlichen Glycosid ist. Obgleich also dieser Antheil des ursprünglichen Glycosids auch ein ausgesprochenes Glycosid darstellt, von dem mehr Glycose sich abspalten lässt als von dem ursprünglichen Glycosid als solchen oder von dem beim Kochen der Glycosidlösung ausgefallenen Antheile, so ist es doch relativ ungiftig.

Um dem eventuellen Einwande, dass die Giftigkeit in Folge des Kochens abgenommen haben könnte, zu begegnen, wurde von dem beim Kochen ausgefallenen Antheile des zweiten Versuches 0,05 g, also eine 10 Mal kleinere Dosis als beim obigen Versuche, einer Katze per os gegeben, und es traten hiernach dennoch sehr schwere Vergiftungserscheinungen auf (vgl. Versuch 60).

Aus diesen Angaben lässt sich der Schluss ziehen, dass, wenn in der Praxis ein Condurangodecoct verordnet wird, dieses nicht heiss filtrirt werden darf, sondern erst, nachdem es erkaltet ist und 10—12 Stunden gestanden hat, wofern man überhaupt das Condurangin darin haben will. Freilich steht es zur Zeit ja noch keineswegs fest, dass dieses Princip der Rinde einen therapeutischen Werth besitzt. Sollte Letzteres der Fall sein, so wäre es noch zweckmässiger, die Rinde entweder direct oder nach dem Auskochen mit Wasser und Abfiltriren der heissen Lösung mit Alkohol zu extrahiren und die Condurangorinde in Form einer Tinctur, eines Fluidextracts oder eines weinigen Auszuges anzuwenden.

Nach einer Angabe von C. Binz[1]) sind zwei Arten von Condurangodecocten zu unterscheiden, klare und etwas trübe Decocte; die klaren sollen unwirksam sein. Worauf Binz diese Trübung des Condurangodecocts bezieht, ist nicht gesagt, aber es ist denkbar, dass sie mit dem glycosidischen Principe der Rinde in Zusammenhang steht.

Als fernere Lösungsmittel für das Condurangin will ich ausser Aethylalkohol angeben Amylalkohol und Chloroform, während Aether und Benzin nur geringe Spuren von dem Glycosid aufnehmen. In Petroleumäther ist das Condurangin vollkommen unlöslich. Der in Benzin lösliche Theil des Glycosids stellt einen weisslichen, in Wasser, Aether, verdünnten Säuren und Alkalien unlöslichen, in Alkohol löslichen Körper dar.

Das nach dem von Vulpius angegebenen Verfahren dargestellte Condurangin scheint nach meinen Versuchen kein einheitlicher Körper, sondern ein Gemisch von mindestens zwei chemisch und physiologisch verschiedenen Substanzen zu sein. Vulpius selbst erwähnt bereits, dass die Auffassung Tanret's, es handle sich bei dem durch Aether in zwei Theile trennbaren Vincetoxin nur um zwei Modificationen des nämlichen Körpers, keinesfalls ohne Weiteres auf das Condurangoglocosid übertragen werden darf. Diese Ansicht von Vulpius findet, abgesehen davon, dass der Rückstand der ätherischen Schicht 3—4 Mal stärker giftig wirkt, als der der wässerigen Schicht, noch darin eine Unterstützung, dass das Condurangin beim Kochen in wässeriger Lösung in zwei sich chemisch und physiologisch verschieden verhaltende Theile zerlegt wird, sowie in dem Verhalten des Glycosids bei Behandlung mit Benzin, wobei ebenfalls eine Trennung in zwei chemisch und physiologisch verschiedene Substanzen eintritt. Ich glaube daraus schliessen zu müssen, dass mindestens zwei Glycoside in dem sogen. Condurangin enthalten

[1]) C. Binz, Grundzüge der Arzneimittellehre. Zehnte Auflage. Berlin 1889, p. 125.



sind; das eine ist relativ ungiftig, fällt beim Kochen in wässeriger Lösung nicht aus und lässt beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren relativ viel Glycose abspalten, während das andere ziemlich stark giftig ist, weniger Glycose abspalten lässt als das erstere und beim Kochen in wässeriger Lösung ausfällt. — Nach dem Verhalten des Glycosids bei Behandlung mit Aether scheint es noch ein Harzglycosid zu enthalten, welches in der wässerigen Lösung des eigentlichen Glycosids löslich ist, bei Schütteln mit Aether in letzteren übergeht und in reinem Wasser nicht mehr löslich ist. Dass dieser in Aether übergehende Antheil auch einen glycosidischen Charakter besitzt, wird durch die Möglichkeit, auch aus ihm durch verdünnte Mineralsäure beim Kochen Glycose abzuspalten, bewiesen.

Wie oben bereits erwähnt, wurde die Condurangorinde, nachdem sie vorher mit Wasser ausgezogen war, nochmals mit 95%igem Alkohol extrahirt. Nach Verdunsten der grünlichen alkoholischen Lösung bis zur Consistenz eines dicken Syrups und Erkalten des Rückstandes, stellt letzterer eine harzige, feste, in dicken Lagen dunkelgrüne, in dünnen gelblichgrüne Masse dar, die sich pulverisiren lässt. Sie ist in Alkohol, Aether, Chloroform und Amylalkohol löslich; Benzin nimmt den grössten Theil, Petroleumäther dagegen nur einen kleinen Theil davon auf. Ferner ist die Harzmasse löslich in Eisessig, concentrirter Schwefel- und Salpetersäure, sowie beim Kochen und gleichzeitigen Schütteln mit stark verdünnten Lösungen von Aetzkali, Aetznatron, Ammoniak und kohlensaurem Natron, in Wasser und verdünnten Säuren dagegen unlöslich. Letztere spalten, ebenso wie beim Condurangin, nach längerer Einwirkung auch von derjenigen Harzmasse, welche von etwaigem Glycosid nach dem oben angegebenen Verfahren mit Eisessig und kohlensaurem Natron befreit worden war, Spuren von Zucker resp. Glycose ab. Beim Kochen mit 1%iger bis 3%iger Schwefelsäure wird zwar mehr Glycose abgespalten, jedoch geht die Spaltung sehr schwer von Statten. Nach 18stündigem Kochen mit 1%iger Schwefelsäure wurden etwa 2,5% Glycose abgespalten. Der Rückstand wurde noch 4 Mal der Reihe nach zu je 6—10 Stunden mit frischer Säurelösung gekocht, wobei das zweite Mal 0,8%, die anderen Male nur Spuren von Glycose abgespalten wurden. Ich habe auch versucht, in alkoholischer Lösung mit Schwefelsäure das Harz zu spalten, habe aber dabei keinen erheblich grösseren Procentgehalt an Glycose erhalten können.

Dieser Körper muss demnach als ein sogen. Harzglycosid betrachtet werden. Andererseits wurde die Löslichkeit in verdünnten Alkalien, woraus es wieder durch verdünnte Säuren ausgefällt werden kann, für eine Harzsäure sprechen, obgleich in alkoholischer Lösung mit Lakmuspapier keine saure Reaction nachgewiesen werden kann. Es handelt sich hier wahrscheinlich auch noch um ein Gemisch von verschiedenen Körpern, wofür auch sein Verhalten gegen Benzin und Petroleumäther spricht.

Von Jalapin, welches ebenfalls ein Harzglycosid darstellt, ist bekannt[1]), dass es durch Kochen mit Barythydrat verändert wird,

[1]) Poleck und Samelson, Ueber das Jalapin. Tagebl. d. Naturforscherversammlung zu Magdeburg 1884, p. 81. (E. R. Kobert, Jahresbericht über Fortschritte der Pharmakotherapie. Strassburg 1885, p. 395.)



wobei die giftige Wirkung desselben verloren geht. Es wurde desshalb auch das Condurango-Harzglycosid mit Barythydrat innig gemischt, mit Wasser versetzt und längere Zeit gekocht. Ein ganz geringer Theil des Harzglycosids war dabei in Lösung übergegangen, welcher durch Zusatz von Salzsäure ausgefällt wurde. In Wasser war dieser Niederschlag unlöslich. Nach Auswaschen dieses Niederschlags mit Wasser und Auflösen durch Zusatz von etwas kohlensaurem Natron wurde er einem Frosch subcutan injicirt, erwies sich aber als vollständig ungiftig. Der grösste Theil des Harzglycosids blieb bei dem Kochen mit Barythydrat ungelöst. Dieser Theil wurde mit Alkohol aufgenommen, etwaiger Baryt durch Schwefelsäure ausgefällt, filtrirt und die kleinen Mengen überschüssiger Schwefelsäure durch kohlensaures Natron neutralisirt. Nach dem Eindampfen der alkoholischen Lösung wurde ein Theil des Rückstandes in kohlensaurem Natron gelöst und einer Katze per os beigebracht. Das Thier starb unter den für das Condurangoglycosid resp. Harzglycosid charakteristischen Vergiftungserscheinungen (vgl. Versuch 61). Es hat sich also in Bezug auf das Verhalten gegen Barythydrat zwischen dem Jalapin und dem Condurango-Harzglycosid keine Analogie herausgestellt, d. h. das Jalapin wird durch Baryt ungiftig, das Condurangin aber nicht. Dies erklärt sich wohl daraus, dass das Jalapin ein Säureanhydrid ist, das Condurangin und sein Harz aber nicht.

III. Reactionen des Condurangins und Condurangoharzes.

In der Beschreibung des Condurangins von Vulpius sind bereits auch einige Reactionen angeführt; namentlich hebt Vulpius hervor, dass das Condurangoglycosid durch einige allgemeine Alkaloidreagentien gefällt wird und sich ferner durch Fällbarkeit mittelst Chlornatrium auszeichnet. Zu diesen Reactionen kann ich noch folgende hinzufügen.

1. Reactionen des Glycosids und Harzglycosids in Substanz.

Concentrirte Schwefelsäure löst beide Glycoside mit tief rother Farbe auf, die immer dunkler, zuletzt dunkelbraun wird. Durch Zusatz von Kali bichromicum färbt sich die Lösung grün, dagegen durch Zusatz von einigen Tropfen rauchender Salpetersäure wird die dunkelbraune Lösung hellroth, durch weiteren Zusatz von rauchender Salpetersäure gelbroth.

Rauchende Salpetersäure löst beide Glycoside mit anfangs gelblicher Farbe auf, die darauf roth und immer dunkler wird, zuletzt in eine dunkelviolette übergeht; beim Erwärmen wird die Lösung hellgelb, durch Zusatz mit Kali bichromicum grün.

Concentrirte Salpetersäure löst beide Glycoside gelb auf; durch Zusatz von Kali bichromicum wird die Lösung grün.

Concentrirte Salzsäure löst das Glycosid zum Theil auf mit grünlicher, beim Erwärmen dunkelgrüner Farbe. Zusatz von Kali bichromicum erzeugt keine Veränderung.

Concentrirte Essigsäure löst beide Glycoside mit grünlicher Farbe auf; Zusatz von Kali bichromicum ruft keine Veränderung hervor.

2. Reactionen der Glycosidlösung.

Jodkalium giebt in saurer Lösung einen braunen Niederschlag.

Brombromkalium giebt in saurer Lösung nach einiger Zeit eine Trübung.

Kaliumquecksilberjodid giebt in saurer und alkalischer Lösung einen weissen, flockigen Niederschlag.

Kaliumcadmiumjodid erzeugt in saurer Lösung einen voluminösen Niederschlag.

Phosphorwolframsäure Phosphormolybdänsäure	geben in saurer Lösung einen weissen, flockigen Niederschlag.
Pikrinsäure Platinchlorid Zinnchlorid Zinnchlorür Kaliumbichromat	rufen keine Veränderung der verdünnten wässerigen Conduranginlösung hervor.

Fröhde's Reagens giebt einen voluminösen farblosen Niederschlag. Desgleichen auch Tannin.

Salicylsäure giebt einen weisslichen, flockigen Niederschlag.

Carbolsäure giebt einen gelatinösen Niederschlag.

Ferrid- und Ferrocyankalium Eisenchlorid Salpetersaures Silber Essigsaures Kupfer Neutrales essigsaures Blei	rufen keine Fällung hervor.

Bleiessig, sowie ammoniakalisches Bleiacetat geben einen voluminösen Niederschlag.

Essigsaures Kali giebt eine leichte Trübung.

Concentrirte Lösungen von

Kaliumsulfat Natriumsulfat Ammoniumsulfat Magnesiumsulfat Kupfersulfat Zinksulfat	geben einen flockigen, resp. voluminösen Niederschlag.

Concentrirte Lösung von Ferrum sulfuricum oxydulatum giebt einen braunen Niederschlag.

Concentrirte Lösungen von

Chlornatrium Chlorkalium Chlorammonium Chlorcalcium Chlorbaryum	veranlassen ebenfalls eine voluminöse, resp. flockige Fällung.

Concentrirte Lösungen von Jodkalium und Jodnatrium geben keinen Niederschlag.

Die oben erwähnte Angabe von Vulpius wird durch die ange-

führten Reactionen bestätigt. Ausserdem muss für das Condurangin als charakteristisch bezeichnet werden, dass es aus seiner wässerigen Lösung nicht nur durch Uebersättigen mit Chlornatrium, sondern auch durch concentrirte Lösung der meisten Chloride und Sulfate gefällt wird. Die einzelnen Niederschläge bieten dagegen nichts Charakteristisches dar.

Zum Schluss will ich noch bemerken, dass eine Sublimatlösung von 1 : 1000 die wässerige Conduranginlösung nicht verändert. Es liesse sich vielleicht durch Zusatz von Sublimat die Conduranginlösung steril erhalten, was für subcutane Injectionen von grosser Wichtigkeit wäre.

C. Pharmakologischer Theil.

Bei den Thierversuchen, welche ich behufs Feststellung der physiologischen, resp. toxikologischen Wirkung des Condurango angestellt habe, sind folgende Präparate angewandt worden:

1. Das Condurangin, welches Prof. R. Kobert in grösserer Quantität vom Apotheker Holdermann, früher in Seelbach, jetzt in Lichtenthal bei Baden-Baden, genau nach der Vorschrift von Tanret und Vulpius hat darstellen lassen und welches auch alle die von beiden letztgenannten Autoren angegebenen Eigenschaften besass. Prof. Kobert hat mit diesem Condurangin, sowie mit dem Originalpräparat von Vulpius bereits im Jahre 1885 einige Thierversuche angestellt; er hat mir überlassen, dieses Thema fortzusetzen und mir sowohl seine diesbezüglichen Versuchsprotokolle, als auch das Condurangin zur Verfügung gestellt, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen tiefsten Dank ausspreche.

2. Das von mir selbst ebenfalls nach derselben Vorschrift dargestellte Condurangin, welches auch dieselben Eigenschaften hatte wie das obige Präparat. Da ich aber nur kleine Quantitäten der Substanz dargestellt habe, so wurde meistentheils, namentlich zu allen chemischen Versuchen, das obige Präparat angewandt.

3. Ein auf unsere Veranlassung von E. Merck dargestelltes Condurangin, dessen Wirkungen mit den obigen beiden Präparaten ziemlich identisch war.

4. Nachdem es sich herausgestellt hat, dass das Condurangoharz, d. h. das Harzglycosid, auch ganz dieselben toxikologischen Wirkungen besitzt wie das Condurangin, so wurde zu vielen Thierversuchen auch dieses Harzglycosid benutzt, und zwar in gelöster Form. Durch Zusatz von einigen Tropfen einer Lösung von kohlensaurem Natron zum trockenen Harzglycosid, Erwärmen dieses Gemisches und Hinzufügen einer genügenden Quantität Wasser entsteht beim Kochen und forwährendem Schütteln des Reagensgläschens eine vollkommen klare, graugelbe Lösung.

In Bezug auf die Grösse der tödtlichen Dosis liess sich zwischen dem Condurangin und dem Harzglycosid kein besonders auf-

fallender Unterschied constatiren. Das Harzglycosid wirkt vielleicht etwas stärker als das Condurangin.

In Bezug auf die Applicationsweise der angeführten Präparate bei Thieren will ich Folgendes vorausschicken:

Es wurden die genannten Substanzen den Thieren sowohl 1. subcutan, als auch 2. intravenös und 3. mittelst der Magensonde per os in den Magen beigebracht. Die subcutane und intravenöse Application des Condurangins ist insofern unangenehm, als die Lösung, wenn sie nicht ganz frisch zubereitet ist, nicht steril ist; es entstehen bei subcutaner Application Abscesse unter der Haut an den Injectionsstellen; bei intravenöser Application tritt dem entsprechend leicht eine septische Infection ein, welche Processe die Beobachtung der einzelnen durch das Condurangin hervorgerufenen Symptome sehr stören. Dass die Conduranginlösung sich durch Zusatz von Sublimat in gewissem Grade sterilisiren lässt, ist bereits oben erwähnt worden. Zu intravenöser, resp. subcutaner Application habe ich nachher die Harzglycosidlösung benutzt, welche durch einfaches Kochen sterilisirt werden kann. Uebrigens bieten die Thiere bei allen den genannten Applicationsweisen ganz gleiche Vergiftungserscheinungen dar, nur treten letztere bei intravenöser Application selbstverständlich rascher auf und ist die tödtliche Dosis des Giftes bei directer Einführung ins Blut etwas kleiner, als bei subcutaner und stomachaler Application. Das Vergiftungsbild ist namentlich auch bei stomachaler Application sehr schön zu beobachten, wesshalb ich dieser bei Thierexperimenten den Vorzug geben möchte. Die Einwirkung des Trypsins, resp. eines Pancreasauszuges hebt die Giftigkeit des Condurangins nicht auf (vgl. Versuch 62), da sie dasselbe weder zu spalten noch sonst wie umzuwandeln vermögen.

I. Allgemeinerscheinungen bei Warmblütern.

Meine Versuche habe ich an Hunden, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Hühnern, einem Eichhörnchen, einer Taube, zwei Nebelkrähen und einer Fledermaus ausgeführt.

Am besten lässt sich das Vergiftungsbild bei Hunden und Katzen beobachten. In den Vordergrund desselben treten die Erscheinungen von Seiten des Centralnervensystems, und zwar sind die einzelnen Symptome, welche die vergifteten Thiere bei kleineren und grösseren Dosen des Giftes darbieten, diesen Dosen entsprechend graduell verschieden. Bei kleineren Dosen äussern sie sich in einer auffallenden Veränderung des Ganges der Versuchsthiere, welcher eine gewisse Aehnlichkeit mit der Ataxie besitzt. Zuerst werden die hinteren Extremitäten (bei Hunden und Katzen) ergriffen; dieselben bieten anfangs eine gewisse Steifigkeit, späterhin eine scheinbare Schwäche dar, ich sage scheinbare Schwäche, da die rohe Muskelkraft erhalten ist, denn wenn man die Extremitäten kneift oder drückt, so werden sie kräftig angezogen. Die Thiere sind in Folge dessen beim Gehen sehr unsicher und unbeholfen, setzen die hinteren Extremitäten oft kreuzweise, knicken mit denselben nach

hinten ein, wackeln mit dem Hinterkörper hin und her und drohen bald auf die eine, bald auf die andere Seite zu fallen, ja fallen oft wirklich hin. Auch beim ruhigen Stehen knicken die Thiere fortwährend nach hinten ein und gerathen ins Schwanken; lehnt man sie aber mit der einen Seite an irgend einen festen Gegenstand an, so können sie verhältnissmässig gut stehen. Es scheint demnach, als ob es sich um Störung der Coordination handelt. Die Affection geht bald auch auf die vorderen Extremitäten und auf den Kopf über. Die Thiere werden auch auf den vorderen Extremitäten unsicher und können den Kopf nicht mehr ruhig fixiren, sondern wackeln mit demselben hin und her oder führen Nickbewegungen aus. Wenn die Thiere liegen und den Kopf zu erheben versuchen, so schlagen sie oft in Folge der Nickbewegungen mit der Schnauze auf den Boden auf und schnellen dann den Kopf hoch empor, welcher Umstand dafür zu sprechen scheint, dass auch der Muskelsinn gestört ist. In Folge dieses Tremors am Kopfe ist es den Thieren fast unmöglich, eine in einer Schale dargereichte Flüssigkeit zu sich zu nehmen, weil sie mit der Schnauze bald zu tief in die Flüssigkeit gerathen, bald dieselbe wieder gar nicht berühren. — Die Thiere besitzen trotz der eigenthümlichen Schwäche einen grossen Bewegungstrieb und führen, auch wenn sie liegen, mit Kopf und Extremitäten fast ununterbrochen verschiedene, aber stets uncoordinirte Bewegungen aus. Katzen schreien oft, als ob sie Schmerzen hätten.

Die Erscheinungen treten bei directer Einführung des Giftes ins Blut nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde auf, bei subcutaner oder stomachaler Application erst nach 1—2, ja oft nach mehreren Stunden. Die Vergiftungserscheinungen nehmen allmählig an Stärke zu, so dass die Thiere zuletzt gar nicht mehr gehen, resp. stehen können. Die Respiration und der Puls bieten keine Veränderungen dar. Die Pupillen sind von normaler Weite. Die Sehnen-, sowie auch die Hautreflexe scheinen etwas erhöht zu sein. Die Fresslust ist stark herabgesetzt, resp. ganz aufgehoben, dagegen scheint der Durst vermehrt zu sein. Nicht selten tritt Salivation und Erbrechen ein.

Bei grösseren Dosen sind die beschriebenen Veränderungen des Ganges nicht so deutlich zu verfolgen, da die Thiere sehr bald nach dem Auftreten der Vergiftungserscheinungen überhaupt nicht mehr gehen oder sich aufrichten können. Hier kann man deutlich ein Erregungs- und ein darauf folgendes Lähmungsstadium, oder besser gesagt, ein paretisches Stadium unterscheiden. Einige Zeit nach dem Verabfolgen des Giftes tritt starke Salivation und darauf mehrmaliges Erbrechen auf; die Thiere werden unruhig, wenden sich hin und her, und es entsteht ziemlich plötzlich eine auffallende Steifigkeit in den Extremitäten. Wenn man jetzt die Thiere zum Gehen veranlasst, so setzen sie die steifen Extremitäten gespreizt auf, gerathen ins Schwanken und fallen hin, wobei sie die Extremitäten von sich strecken und ganz steif halten. Die Thiere bleiben aber nicht ruhig liegen, versuchen fortwährend sich aufzurichten und fallen wieder hin. Dabei treten ziemlich heftige Krampfanfälle in den Extremitäten auf, welche circa $^1/_4$ Minute dauern. In den Zwischenpausen, die anfangs 15—20 Minuten dauern, werden mit den

Extremitäten verschiedenartige, zum Theil ganz uncoordinirte Bewegungen ausgeführt, mit den vorderen Extremitäten sehr häufig Ruderbewegungen; gelegentlich treten auch einzelne krampfhafte Zuckungen ein. Die Respiration ist oberflächlich und oft sehr beschleunigt, bei Katzen zuweilen 150—160 in der Minute; auch die Herzaction ist beschleunigt, die Pulszahl lässt sich aber wegen der grossen Unruhe der Thiere nicht genau angeben. Die Sehnen- und Hautreflexe sind deutlich erhöht, bei Berührung oder plötzlichem Anschlagen mit dem Finger zucken die Thiere zusammen; ja es lässt sich oft dadurch, sowie durch Erheben der Thiere ein Krampfanfall hervorrufen. Die Steifigkeit der Extremitäten lässt allmählig nach, ebenso kehrt die Respirations- und Pulsfrequenz bald zur Norm zurück; dagegen nehmen die Krampfanfälle, welche allmählig einen clonischen Charakter angenommen haben, an Häufigkeit und Heftigkeit zu. Die Extremitäten und der Rumpf werden bei den Krampfanfällen stark gestreckt, der Kopf entweder nach vorne gebeugt oder in den Nacken geschlagen; der ganze Körper zittert; es gesellt sich auch heftiger Trismus hinzu, wobei aus dem Munde Schaum hervortritt, und das Ende des Krampfanfalles bilden vereinzelte heftige Stösse mit den Extremitäten. Die Pupillen sind während des Krampfanfalles erweitert, in den Zwischenpausen dagegen normal weit oder unbedeutend erweitert. Eine Zeit lang treten die Krampfanfälle alle 2—3 Minuten auf und dauern $^1/_4$—$^1/_2$ Minute. Nach dem Aufhören des Krampfes liegt das Thier einen Augenblick erschöpft da, reagirt kaum auf äussere Reize, bald darauf treten die oben beschriebenen Bewegungen in den Extremitäten auf und werden sodann von einem neuen Krampfanfalle abgelöst.

Die Krämpfe können durch Curare, Chloroform, Chlorhydrat und Morphium aufgehoben werden, treten jedoch wieder auf, sobald die Wirkung der genannten Mittel vorüber ist.

Mehrere Stunden nach der eingetretenen Vergiftung beginnen die Krampfanfälle an Häufigkeit wieder abzunehmen, indem allmählig des Stadium der Lähmung eintritt. Ich will hier nochmal bemerken, dass es keine complete Lähmung ist, sondern mehr eine Parese oder Schwäche, denn die Thiere, welche zwar ganz hilflos mit schlaffen Extremitäten daliegen und auch nicht den Kopf zu erheben vermögen, sind dennoch im Stande, die Extremitäten, wenn man sie drückt, kneift oder sticht, mit einer gewissen Kraft zusammenzuziehen. Daraus geht auch hervor, dass die Sensibilität erhalten ist. Auch das Bewusstsein scheint erhalten oder nur wenig getrübt zu sein, denn beim Anrufen versuchen die Thiere zuweilen den Kopf zu erheben und die Katzen fangen an zu schreien. Auch in diesem Stadium treten zuweilen noch vereinzelt Krampfanfälle auf. Die Reflexe sind auch hier noch erhöht. Die Respiration wird allmählig verlangsamt und oberflächlich, der Puls ist etwas klein, sonst aber nicht auffallend verändert. Der Tod tritt entweder während eines Krampfanfalles ein oder in Folge der zunehmenden Schwäche, wahrscheinlich durch Lähmung der Respiration.

Ich erwähne hier noch, dass die Vergiftungserscheinungen sehr lange anhalten; der Tod tritt auch bei Darreichung der fünffachen tödtlichen Dosis erst nach 12—24 Stunden ein; bei Darreichung nicht

tödtlicher oder gerade noch tödtlicher Dosis dauern die Vergiftungserscheinungen 3—4—5 Tage an, bis die Thiere entweder sterben oder sich allmählig wieder erholen.

Die tödtliche Dosis für Hunde und Katzen ist bei directer Einführung des Giftes ins Blut 20—24 mg pro Kilo Körpergewicht; bei stomachaler Application ist die tödtliche Dosis etwas grösser, nämlich 40—45 mg, wobei bemerkt werden muss, dass die vergifteten Thiere erbrechen und dass, obgleich das Erbrechen relativ spät, erst kurz vor dem Auftreten der anderen Vergiftungserscheinungen eintritt, doch vielleicht noch ein Theil des Giftes erbrochen wird. Auch bei subcutaner Application ist die tödtliche Dosis etwas, aber nicht viel, grösser als bei intravenöser. — Für Vögel (Hühner) ist die tödtliche Dosis bei subcutaner Application etwas unter 100 mg pro Kilo Körpergewicht. Für Kaninchen ist die tödtliche Dosis bei stomachaler oder subcutaner Application 300 mg pro Kilo Körpergewicht, also bedeutend grösser als bei Fleischfressern; für Meerschweinchen dagegen bei stomachaler Application nur 50 mg pro Kilo Körpergewicht, d. h. die Dosis ist fast dieselbe wie bei Fleischfressern.

Der Sectionsbefund bietet nichts Charakteristisches dar. Das Herz wird bald contrahirt, bald schlaff und, namentlich das rechte, mit Blut überfüllt vorgefunden; das Blut darin ist meist flüssig, zuweilen aber auch mit Gerinnseln untermischt. Die Lungen sind normal, selten zeigen sie ein leichtes Emphysem der Ränder. Der Magendarmtractus ist fast immer contrahirt und die Schleimhaut hyperämisch; auch die Mesenterialgefässe sind ziemlich stark injicirt, Sehr oft finden sich an der Schleimhaut des Magendarmtractus Ecchymosen, sowie zuweilen auch grössere rundliche Blutaustritte, die bis in die Submucosa hineinreichen. Auch am Herzen wurden zuweilen Ecchymosen angetroffen. An den Nieren war nichts Pathologisches zu constatiren. Das Gehirn und Rückenmark bot weder makroskopische noch mikroskopische Veränderungen dar. Der bekannte Nervenspecialist, Prof. Fr. Schultze, hatte auf Bitten Prof. Kobert's die Freundlichkeit, die mikroskopische Untersuchung der Rückenmarke und Gehirne der vergifteten Thiere auszuführen, wofür ich ihm zu besonderem Danke verpflichtet bin. Das Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung war ein negatives.

Manchmal ist der ganze Sectionsbefund ein vollständig negativer, und auch die oben angeführten Befunde lassen sich durch die intra vitam stattgehabten Krämpfe und die in Folge derer eventuell eingetretene Erstickung erklären; für die Conduranginvergiftung als solche besitzen sie nichts Charakteristisches.

Meine Beobachtungen über die Wirkung des Condurangoglycosids stimmen mit denen von Gianuzzi darin überein, dass auch genannter Autor, der mit der Condurangorinde in Pulverform Thierversuche angestellt hat, Steigerung der Reflexerregbarkeit und Convulsionen eintreten gesehen hat. Die Behauptung Brunton's, dass die von Gianuzzi beobachtete tetanisirende Wirkung unseres Giftes vielleicht auf Embolie der Lungenarterien nach der Injection unfiltrirter Lösungen des Extractes in die Jugularvene zurückzuführen sei, muss ich für haltlos erklären, weil ich mit meinen stets filtrirten, vollständig klaren Lösungen dieselben Vergiftungserscheinungen gefunden

habe und weil diese Vergiftungserscheinungen auch bei subcutaner und stomachaler Application des Giftes eintreten.

II. Allgemeinerscheinungen bei Fröschen.

Die Versuche wurden an Winter- und Sommerexemplaren von Rana temporaria ausgeführt. Das Körpergewicht der von mir benutzten Frösche betrug 30—50 g. Das Gift wurde immer in den dorsalen Lymphsack gespritzt.

Die Vergiftungserscheinungen bei Fröschen sind denen bei Warmblütern sehr ähnlich und sind ebenfalls, je nach der Grösse der verabfolgten Dosis des Giftes, mehr oder weniger deutlich ausgeprägt. Die Zeichen der Vergiftung treten relativ spät nach der Application des Giftes auf, bei einer eben noch tödtlichen Dosis erst am 3. oder 4. Tage.

Anfangs ist der Frosch nur etwas träge, bietet aber sonst nichts Abnormes dar. Darauf wird er unruhig, hüpft und klettert unter der Glasglocke umher. Schon jetzt kann man eine Steigerung der Reflexerregbarkeit oder eine Hyperästhesie wahrnehmen, denn bei einem leichten Druck auf die Extremitäten erweisen diese sich als sehr empfindlich und das Thier wird dadurch sehr unruhig. Bald bemerkt man in den hinteren Extremitäten eine gewisse Steifigkeit und Unbeholfenheit, so dass sie beim Hüpfen oft seitwärts ausgleiten und das Thier sich nicht mehr gut an der Wand der Glasglocke auf die hinteren Extremitäten erheben kann. Legt man den Frosch auf die Diele und veranlasst ihn zu hüpfen, so führt er ungeschickte Sprünge aus und die hinteren Extremitäten bleiben fast nach jedem Sprunge einen Augenblick nach hinten gestreckt und steif zurück, werden aber sodann zurückgezogen und in normale Haltung gebracht. Nach einiger Zeit bekommt das Thier spontan Zuckungen und Streckkrämpfe in den hinteren Extremitäten, namentlich aber treten die Krämpfe nach einem Sprunge oder bei Druck auf die Extremitäten auf; dabei werden dieselben oft in Hyperextension und kreuzweise über einander gebracht. Die Krampfanfälle nehmen allmählig an Häufigkeit zu, wobei der Kopf entweder nach vorne oder aufwärts gebogen wird. Während der Zwischenpausen liegt der Frosch auf dem Bauche, die hinteren Extremitäten in leichter Flexion nach hinten, die vorderen zur Seite haltend.

An der Respiration ist nichts Auffallendes zu bemerken, nur nach den Krampfanfällen werden einige rasch auf einander folgende tiefe Athemzüge ausgeführt, bald wird aber die Respiration wieder normal. Auch sind am Herzschlage, so viel er äusserlich beobachtet werden kann, keine Abweichungen wahrzunehmen. Manche Frösche sperren das Maul weit auf, beugen den Kopf nach vorne und machen Würgbewegungen, jedoch ist dieses keine constante Erscheinung. Es folgt eine Zeit, wo der Frosch fortwährend Anfälle von Zuckungen und Streckkrämpfen bekommt, so dass er unter der Glasglocke sich beständig geradezu umherwirft. Geräth er dabei in die Rückenlage, so sucht er in die gewöhnliche Bauchlage zurückzukommen, was ihm noch anfangs, obgleich auch nicht leicht, gelingt;

späterhin ist er aber nicht mehr im Stande, aus der Rücken- in die Bauchlage zu kommen. Die Reflexerregbarkeit ist bedeutend erhöht; bei Druck oder auch bei blosser Berührung zucken die Extremitäten stark zusammen, und dadurch wird oft ein Krampfanfall hervorgerufen. Ich will hier noch bemerken, dass die Streckkrämpfe denen bei Strychninvergiftung nicht gleich sind; sie sind nämlich nicht rein tonisch, sondern es lassen sich an den hinteren Extremitäten, die zwar im Allgemeinen stark gestreckt, ja in Hyperextension gebracht sind, noch verschiedenartige Bewegungen und Zuckungen wahrnehmen.

Allmählig hören die Krampfanfälle auf, der Frosch liegt wie gelähmt auf dem Bauche, bei Druck auf die Extremitäten werden dieselben jedoch noch ziemlich kräftig bewegt, und es treten in denselben auch Zuckungen und Krämpfe auf. Die Respirationsbewegungen werden auch langsamer und oberflächlich und hören bald ganz auf. Der Herzschlag ist noch regelmässig, vielleicht etwas verlangsamt. In einem Falle (vgl. Versuch 68) schlug noch das Herz, nachdem die Reflexerregbarkeit auf mechanische Reize erloschen war und der Frosch bereits für todt gehalten wurde. Die electrische Erregbarkeit ist an den Extremitäten, selbst bei Reizung von der Rückenhaut aus, noch einige Zeit nach dem Tode erhalten. Die Reflexerregbarkeit auf mechanische Reize erlischt erst kurz vor dem Tode.

Die tödtliche Dosis für einen mittelgrossen Frosch beträgt 3 mg, d. h. etwa 70 mg pro Kilo Körpergewicht.

Bei der Section ist ausser einer stärkeren Injection der Gefässe des Mesenteriums und der Serosa des Darmes nichts Besonderes zu constatiren.

III. Wirkung auf den Circulationsapparat.

1. Wirkung auf die Herzaction.

Die diesbezüglichen Angaben in der Literatur gehen weit auseinander. Palmesi giebt an, dass bei Fröschen und Sperlingen durch Condurango eine Beschleunigung der Herzaction eintrete; Schroff dagegen hat bei Fröschen eine bedeutende Herabsetzung der Pulsfrequenz gesehen. Ich kann mich keiner von diesen Angaben anschliessen, da ich bei den von mir mit Condurangin angestellten Thierversuchen gar keinen besonderen Einfluss dieses Mittels auf die Herzaction beobachtet habe.

Schon oben wurde erwähnt, dass der Puls und die Respiration der Versuchsthiere bei der Condurenginvergiftung so gut wie gar nicht alterirt werden. Nur während einer kurzen Zeit, und zwar im Anfangsstadium der Vergiftung mit grösseren Dosen, wo die Thiere sehr unruhig und aufgeregt sind, werden nicht selten Puls und Respiration beschleunigt, kehren aber bald wieder zur Norm zurück. Diese, nur eine kurze Zeit dauernde Beschleunigung muss wohl auf die allgemeine Unruhe der Thiere zurückgeführt werden.

Dass das Condurangin auf die Herzaction der Warmblüter keinen nennenswerthen Einfluss besitzt, geht besonders

aus der ziemlich constant bleibenden Pulsfrequenz hervor; die bei den weiter unten angeführten Blutdruckversuchen zugleich angegeben worden ist. — Die Wirkung des Condurangins wurde auch noch in besonderen Versuchen am Froschherzen geprüft, und zwar sowohl am ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparate, als auch durch directes Aufträufeln einer Conduranginlösung auf das unausgeschnittene Herz eines lebenden Frosches nach Eröffnung der Brusthöhle und des Herzbeutels.

Auf das isolirte Williams'sche Froschherz wirkt zwar das Condurangin insofern ein, als die Pulsation zeitweilig unregelmässig und aussetzend wird, ja zuweilen ganz aufhört. Namentlich werden dabei zuerst die Herzkammern beeinflusst; während diese sich bereits unregelmässig contrahiren, sind die Contractionen der Vorhöfe noch regelmässig, so dass nach zwei, drei Contractionen der letzteren erst eine Contraction der Ventrikel eintritt. Die Ventrikel bleiben bei dem Aussetzen der Pulsation in mässiger Diastole stehen; Aufträufeln von Atropin auf das Herz bringt es nicht wieder zur Thätigkeit, dagegen fängt es oft entweder von selbst oder auf mechanische Reize wieder an zu schlagen. Diese Einwirkung des Condurangin auf das isolirte Froschherz tritt aber erst bei relativ grossen Dosen des Mittels ein, wie aus den unten angeführten Versuchsprotokollen zu ersehen ist. Ferner ist zu bemerken, dass das Herz sich auch an diese grossen Dosen des Condurangins zu gewöhnen im Stande ist, denn in einem Falle wurde, nachdem das Herz durch das Condurangin unregelmässig und aussetzend zu pulsiren begonnen, sich aber wieder erholt hatte, noch das 10fache der bereits angewandten Dosis allmählig zu der Durchströmungsflüssigkeit hinzugesetzt, bis das Herz seine Thätigkeit von Neuem ganz einstellte.

Bei directem Aufträufeln der Conduranginlösung auf das unausgeschnittene Herz eines lebenden Frosches konnte keine Alteration der Herzaction constatirt werden.

Ich führe die diesbezüglichen Versuchsprotokolle an und bemerke noch, indem ich die Einrichtung des Williams'schen Apparates als bekannt voraussetze, dass als Durchströmungsflüssigkeit Rinderblut im Verhältnisse von 1 : 4 einer 0,75%igen Chlornatriumlösung benutzt wurde.

a) Versuche an ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparate.

Bei denselben bedeutet T. die Zeit, P. die Pulsfrequenz pro Minute und Q. die Quantität der pro Minute durch den Apparat gepumpten Blutflüssigkeit (Blutfl.) in cc.

Versuch 1.

T.	P.	Q.	Besondere Bemerkungen
			Normale Blutfl.
11 h 4 m	38	3	
6 m	39	3	
10 m	37	3	
13 m	37	3	
15 m	36	3	
			Condurangin 0,05 : 30 Blutfl.
19 m	35	3	
22 m	33	3	
			Condurangin 0,1 : Blutfl.
24 m	33	3	
26 m	32	3,5	
28 m	24	2,8	Das Herz contrahirt sich unausgiebig und unregelmässig.
30 m	0	0	Stillstand in mässiger Diastole. Atropin bleibt ohne Erfolg; beim Auswaschen mit normaler Blutfl. belebt sich jedoch das Herz wieder.

Versuch 2.

T.	P.	Q.	Besondere Bemerkungen
			Normale Blutfl.
5 h 0 m	21	5	
6 m	21	5	
10 m	21	3	
			Condurangin 0,01 : 35 Blutfl.
13 m	21	5	
16 m	21	5	
20 m	20	4,5	
23 m	20	4,5	
26 m	20	4,5	
29 m	20	4,5	
			Condurangin 0,02 : 35 Blutfl.
22 m	19	4,5	
35 m	19	4,5	
38 m	17	4	
40 m	17	4	
43 m	17	4	
			Condurangin 0,03 : 35 Blutfl.
45 m	17	4	
48 m	15	3,5	Das Herz beginnt unregelmässig zu pulsiren.
50 m	0	0	Stillstand in Diastole. Auf mechanische Reize reagirt das Herz noch.
54 m	0	0	Es wird frisches Blut zugeführt; dabei führt das Herz bald wieder einzelne unregelmässige Contractionen aus in langen Zwischenpausen.

Versuch 3.

T.	P.	Q.	Besondere Bemerkungen
			Normale Blutfl.
4 h 58 m	20	4	
5 h 2 m	22	4	
5 m	23	4	
8 m	23	4	
			Condurangin 0,01 : 30 Blutfl.
11 m	22	4	
13 m	21	3	

T.	P.	Q.	Besondere Bemerkungen
5 h 16 m	20	2	
19 m	19	1,5	Das Herz macht unausgiebige Contractionen.
23 m	20	1,5	
26 m	20	1,4	
			Condurangin 0,02 : 30 Blutfl.
29 m	18	1,5	
32 m	16	2,0	Das Herz contrahirt sich, unregelmässig, bleibt in der Diastole stehen, beginnt aber bei mechanischer Reizung wieder zu pulsiren, nur langsamer, wird stärker ausgedehnt und contrahirt sich ausgiebiger.
35 m	12	2,5	
38 m	18	3,0	
39 m	18	3,0	
40 m	18	3,0	
41 m	18	3,0	
42 m	18	3,0	
			Condurangin 0,03 : 30 Blutfl.
43 m	17	3,0	
46 m	10	2,0	
49 m	7	1,5	Die Herzcontractionen werden aussetzend; bei mechanischer Reizung fängt das Herz bald wieder an zu pulsiren.
52 m	7	1,5	
55 m	8	1,6	
58 m	8	1,5	
			Condurangin 0,04 : 30 Blutfl.
6 h 1 m	8	1,5	
4 m	7	1,5	
10 m	8	1,6	Herzcontractionen von Zeit zu Zeit aussetzend.
18 m	8	1,6	
			Condurangin 0,05 : 30 Blutfl.
25 m	8	1,6	
28 m	9	1,8	Herzcontractionen wie vorher.
32 m	9	1,8	
			Condurangin 0,06 : 30 Blutfl.
36 m	9	1,8	
40 m	4	0,8	Die Contractionen werden noch unregelmässiger.
43 m	2	0,4	
46 m	0	0	Stillstand in mässiger Diastole; auf mechanische Reize macht das Herz noch dann und wann eine Contraction.

Versuch 4.

			Normale Blutfl.
12 h 22 m	36	3,5	
25 m	36	3,5	
27 m	37	3,5	
30 m	35	3,3	
33 m	34	3,3	
36 m	34	3,3	
			Condurangin 0,01 : 30 Blutfl.
38 m	32	3,4	
40 m	30	3,5	
43 m	28	3,5	
46 m	28	3,5	
46 m	28	3,5	
			Condurangin 0,02 : 30 Blutfl.
53 m	25	3,3	
56 m	24	3,3	
59 m	26	3,5	
1 h 2 m	26	3,4	

T.	P.	Q.	Besondere Bemerkungen
			Condurangin 0,03 : 30 Blutfl.
1 h 6 m	24	3,6	
9 m	25	3,6	
12 m	25	3,5	
15 m	26	3,8	
			Condurangin 0,04 : 30 Blutfl.
18 m	25	4,0	
21 m	18	3,2	
22 m	16	3,0	Das Herz contrahirt sich unregelmässig, bleibt oft
23 m	15	2,8	in der Diastole einen Augenblick stehen.
24 m	14	2,5	
27 m	15	2,8	Das Herz pulsirt wieder regelmässig.
30 m	17	3,0	
33 m	18	3,2	
			Condurangin 0,05 : 30 Blutfl.
36 m	18	3,0	
38 m	16	2,5	Das Herz bleibt in Diastole stehen, fängt aber bei
39 m	14	2,0	mechanischer Reizung wieder an zu pulsiren, je-
40 m	12	2,0	doch auch unregelmässig, aussetzend.
43 m	16	2,5	Pulsirt wieder regelmässig.
46 m	16	2,5	
49 m	15	2,5	
			Condurangin 0,06 : 30 Blutfl.
52 m	15	2,5	
55 m	14	2,3	
58 m	14	2,3	
2 h 2 m	13	2,2	
			Condurangin 0,07 : 30 Blutfl.
6 m	12	2,0	
10 m	11	1,8	
13 m	11	1,5	
16 m	11	1,3	
			Condurangin 0,08 : 30 Blutfl.
20 m	9	1,0	
22 m	10	1,0	
25 m	11	1,4	
			Condurangin 0,10 : 30 Blutfl.
30 m	10	1,4	Das Herz contrahirt sich unausgiebig.
33 m	10	1,4	
38 m	11	1,6	
42 m	10	1,4	
45 m	11	1,5	
			Condurangin 0,11 : 30 Blutfl.
48 m	10	1,5	
50 m	10	1,5	
			Condurangin 0,12 : 30 Blutfl.
52 m	10	1,5	
55 m	10	1,5	
58 m	11	1,6	
			Condurangin 0,13 : 30 Blutfl.
3 h — m	11	1,6	
3 m	11	1,6	
6 m	11	1,5	
			Condurangin 0,14 : 30 Blutfl.
12 m	11	1,4	
18 m	10	1,3	
22 m	9	1,2	
			Condurangin 0,15 : 30 Blutfl.
25 m	9	1,0	
28 m	9	1,0	

T.	P.	Q.	Besondere Bemerkungen
			Condurangin 0,16 : 30 Blutfl.
3 h 31 m	9	1,0	
35 m	9	1,0	
40 m	9	1,0	
43 m	9	1,0	
46 m	9	0,8	
			Condurangin 0,18 : 30 Blutfl.
52 m	8	0,5	
56 m	7	0,5	
4 h — m	6	0,2	
3 m	0	0	Stillstand in mässiger Diastole; das Herz lässt sich weder durch Atropin noch durch mechanische Reize zur Pulsation bringen.

Versuch 5.

T.	P.	Q.	Besondere Bemerkungen
			Normale Blutfl.
4 h 15 m	36	3,3	
20 m	36	3,2	
23 m	37	3,3	
27 m	38	3,5	
30 m	38	3,5	
			Condurangin 0,01 : 30 Blutfl.
34 m	39	3,5	
37 m	37	3,9	
40 m	36	4,0	
43 m	35	4,0	
46 m	35	4,0	
50 m	34	4,0	
53 m	33	3,8	
			Condurangin 0,02 : 30 Blutfl.
57 m	34	3,8	
5 h — m	33	3,8	
3 m	33	3,0	
4 m	30	3,0	Das Herz contrahirt sich unvollständig, macht wellenförmige Peristaltik.
5 m	28	3,0	
6 m	21	3,2	Die Contractionen sind unregelmässig, nach je 2 bis 3 derselben tritt eine Pause ein.
7 m	20	3,0	
8 m	20	3,0	
9 m	19	3.0	
12 m	19	2,8	
15 m	18	3.0	
18 m	16	3,0	
20 m	17	3,0	
23 m	15	2,8	
26 m	14	2,6	
30 m	12	2,5	
31 m	12	2,5	Das Herz stark ausgedehnt, contrahirt sich unvollständig, die Ventrikel pulsiren unregelmässig, die Vorhöfe dagegen regelmässig, 20 in der Minute.
32 m	12	2,5	
33 m	12	2,0	
34 m	12	2,0	
35 m	12	2,0	
38 m	13	2,2	
41 m	10	2,0	Ventrikel und Vorhöfe contrahiren sich wieder gleichmässig.
44 m	9	1,8	
47 m	10	1,8	
52 m	7	1,4	

T.	P.	Q.	Besondere Bemerkungen
5 h 57 m	10	1,8	
6 h — m	—	—	Stillstand in Diastole; das Herz reagirt nicht auf mechanische Reize.
5 m	—	—	Es wird frisches Blut zugeführt, dabei bleibt aber das Herz zunächst noch in Diastole stehen.
12 m	5	0,8	Das Herz beginnt wieder zu pulsiren, die Contractionen sind ziemlich regelmässig.
14 m	8	1,0	
16 m	10	1,5	
18 m	13	1,6	
22 m	12	1,5	
25 m	11	1,5	Ventrikel contrahirt sich sehr unvollständig und unregelmässig, die Contractionen der Vorhöfe dagegen sind regelmässig, 14 in der Minute.

b) Versuche mit directer Application der CondurangInlösung auf das unausgeschnittene Herz eines lebenden Frosches.

Versuch 6.

Einem mittelgrossen Frosch wird vorsichtig das Sternum entfernt, der Herzbeutel eröffnet und, nachdem die Zahl der Herzcontractionen in der Minute eine constante geworden, von Zeit zu Zeit eine 1%ige Conduranginlösung tropfenweise aufs Herz geträufelt.

T.	P.
11 h 2 m	33
5 m	32
8 m	31
10 m	30
12 m	31
13 m	32
15 m	31
2 Tropfen einer 1%igen Conduranginlösung aufs Herz geträufelt.	
17 m	32
19 m	31
21 m	32
24 m	31
Noch 2 Tropfen Conduranginlösung aufgeträufelt.	
26 m	30
28 m	29
30 m	29
Noch 3 Tropfen Conduranginlösung.	
32 m	29
34 m	28
36 m	28
Noch 3 Tropfen Conduranginlösung.	
11 h 38 m	28
40 m	27
42 m	27
Noch 3 Tropfen Conduranginlösung.	
44 m	27
46 m	27
48 m	26
Noch 3 Tropfen Conduranginlösung.	
50 m	27
52 m	26
54 m	26
Noch 4 Tropfen Conduranginlösung.	
58 m	26
12 h — m	27
2 m	27
Noch 3 Tropfen Conduranginlösung.	
4 m	27
6 m	28
8 m	28

T.	P.
Noch 3 Tropfen Conduranginlösung.	
12 h 10 m	27
12 m	27
14 m	27
Noch 5 Tropfen Conduranginlösung.	
20 m	27
25 m	26

T.	P.
Noch 10 Tropfen Conduranginlösung.	
12 h 30 m	26
35 m	26
40 m	26
Noch 8 Tropfen Conduranginlösung.	
45 m	26
50 m	26

Der Versuch wird abgebrochen.

Versuch 7.

Dieselbe Anordnung des Versuches wie im vorigen Falle; nur wird hier eine 5%ige Conduranginlösung tropfenweise aufs Herz geträufelt.

T.	P.
5 h 32 m	52
34 m	40
36 m	50
38 m	50
3 Tropfen der 5%igen Conduranginlösung aufs Herz geträufelt.	
40 m	49
42 m	47
45 m	46
Noch 1 Tropfen Conduranginlösung.	
47 m	45
49 m	44
51 m	43
Noch 1 Tropfen Conduranginlösung.	
53 m	42
55 m	41
57 m	40
Noch 1 Tropfen Conduranginlösung.	
59 m	40
6 h 1 m	39
3 m	38
Noch 1 Tropfen Conduranginlösung.	
5 m	38
7 m	38
9 m	38
Noch 1 Tropfen Conduranginlösung.	
11 m	37
13 m	37
15 m	36

T.	P.
Noch 4 Tropfen Conduranginlösung.	
6 h 17 m	36
19 m	35
22 m	35
Noch 5 Tropfen Conduranginlösung.	
24 m	35
26 m	35
28 m	35
Noch 5 Tropfen Conduranginlösung.	
30 m	34
32 m	34
34 m	34
Noch 7 Tropfen Conduranginlösung.	
36 m	34
38 m	33
40 m	33
Noch 8 Tropfen Conduranginlösung.	
42 m	33
44 m	32
46 m	32
52 m	32
Noch 5 Tropfen Conduranginlösung.	
56 m	31
7 h 6 m	30

Der Versuch wird unterbrochen.

Die zwei letzten Versuche zeigen zur Genüge, dass man das Condurangin nicht als Herzgift bezeichnen kann. Wäre es ein solches, so würde es auch bei den Williams'schen Versuchen schon bei einer Contraction von 0,01 : 30,0 Blutflüssigkeit tödtlich gewirkt haben.

2. Wirkung auf den Blutdruck.

Ebenso wenig wie auf die Herzaction hat das Condurangoglycosid auf den Blutdruck einen Einfluss, was durch besondere Versuche festgestellt wurde. Diese Blutdruckversuche wurden in der gewöhnlichen Weise gemacht, d. h. eine Carotis der Versuchsthiere wurde mit einem Quecksilber-Manometer in Verbinduug gebracht; an einer Scala wurden die Schwankungen im Blutdruck abgelesen und beziehen sich auf Mm. Quecksilber. In die gleichfalls freigelegte Vena jugularis externa wurde von Zeit zu Zeit eine Lösung des Condurangoglycosids injicirt.

Versuch 8.

Grosse Angorakatze von 2500 g. Die rechte Carotis mit dem Quecksilber-Manometer in Verbindung. Die gleichfalls frei präparirte linke Vena jugularis wird zu Injectionen von Condurangin-lösung benutzt. Bd. = mittlerer Blutdruck; P. = Pulsfrequenz pro Minute; R. = Respirationsfrequenz pro Minute.

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
11 h 30 m	153	124	76	
33 m	151	120	36	
35 m	138	104	20	
40 m	137	128	unregelm.	
41 m	—	—		Injection I = 5 mg Condurangin.
42 m	143	108	28	
44 m	140	96		
45 m	—	—		Injection II = 5 mg Condurangin.
46 m	150	100	30	
50 m	154	112		
51 m	—	—		Injection III = 10 mg Condurangin.
52 m	158	116	26	
55 m	160	112		
56 m				Injection IV = 10 mg Condurangin.
57 m	112	168	34	
12 h — m	100	153		
4 m	112	159		
5 m	—	—		Injection V = 10 mg Condurangin.
7 m	120	154		
12 m	116	160		
14 m	—	—		Injection VI = 40 mg Condurangin.
16 m	—	—		Das Thier noch ganz normal.
17 m	154	116		
21 m	138	124		
25 m	130	128	32	
30 m	125	132		

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
12 h 31 m	140	109		Injection VII = 40 mg Condurangin.
32 m	128	109		
36 m	—	—		
37 m	—	—	—	Injection VIII = 40 mg Condurangin.
38 m	158	—	160	Das Thier wird unruhig und macht krampfartige Bewegungen. Respiration sehr angestrengt.
44 m	168	128		
45 m	—	—		Injection IX = 40 mg Condurangin.
46 m	138	128		
50 m	138	128	104	

Das Thier ist sehr unruhig, wird losgebunden, wobei sofort ein Tetanusanfall ausbricht. Sehr schnell darauf folgen noch andere, ebenso starke Anfälle von Tetanus und Opisthotonus, denen das Thier nach 15 Minuten erliegt. Es erhielt im Ganzen 80 mg pro Kilo Körpergewicht.

Section. Subpericardiale Ecchymosen auf dem rechten Ventrikel nach dem Abgang der Pulmonalarterie zu. Das Rückenmark wird in Müller'scher Lösung gehärtet und bei späterer Untersuchung normal befunden.

Versuch 9.

Grosse Katze von 3440 g Gewicht. Dieselbe Anordnung des Versuches wie im vorigen Falle.

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
12 h 52 m	180	140	28	
56 m	166	150	24	
57 m	169	160	24	
59 m	168	160	24	
1 h 1 m	171	160	24	
3 m	175	156	24	
4 m	—	—	—	Injection I = 14 mg Condurangin.
6 m	178	144	32	
8 m	175	148	26	
9 m	—	—	—	Injection II = 14 mg Condurangin.
10 m	—	—	—	Das Thier macht starke Bewegungen.
11 m	154	144	24	
13 m	160	158	32	
14 m	—	—	—	Injection III = 28 mg Condurangin.
16 m	152	140	32	
18 m	172	152	33	
19 m	—	—	—	Injection IV = 14 mg Condurangin.
20 m	—	—	—	Krampfartige Zuckungen in den Extremitäten.
23 m	171	150	32	
25 m	182	156	32	
26 m	—	—	—	Injection V = 14 mg Condurangin.
28 m	160	148	33	
29 m	—	—	—	Krampfartige Bewegungen.
30 m	167	160	30	

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
1 h 33 m	—	—	—	Das Thier wird sehr unruhig.
24 m	—	—	—	Injection VI = 14 mg Condurangin.
35 m	164	—	—	
37 m	169	141	33	
				Injection VII = 14 mg Condurangin.
38 m	—	—	—	Das Thier wird sehr unruhig, bekommt Krämpfe, Dyspnöe. Die Canüle, welche die Carotis mit dem Quecksilber-Manometer verbindet, verstopft sich, so dass der Blutdruck nicht mehr bestimmt werden kann.
45 m	—	172	21	
48 m	—	144	36	

Es wird ein Hinterbein losgebunden; dasselbe bleibt gestreckt und sehr steif.

Um 1 h 52 m ist der Puls 140, Respiration 76. Das Thier wird sehr unruhig; aus dem Maule fliesst viel Speichel; es tritt Erbrechen auf, und während das Thier losgebunden wird, erstickt es durch Aspiration der erbrochenen Massen. Im Ganzen erhielt es pro Kilo 32 mg Gift.

Section. Im Rachen und Oesophagus grosse Mengen erbrochener fester Nahrungsstoffe. Die rechte Herzhälfte mit Blut überfüllt, während die linke nur wenig Blut enthält. In der Trachea und den grossen Bronchien schaumige Flüssigkeit. Die Lungen collabiren wenig; unter der Pleura pulmonalis zahlreiche Ecchymosen. Der Magen durch Luft und Nahrungsstoffe stark ausgedehnt. Im unteren Abschnitt des Dünndarms die Schleimhaut injicirt.

Versuch 10.

Hund von 13340 g Gewicht. Die Versuchsanordnung dieselbe wie oben, nur wird der Hund noch ausserdem tracheotomirt und curarisirt, um die durch das Condurangin eintretenden Krämpfe und die Unruhe auszuschliessen. Leider muss ich mich in diesem Versuche nur auf die Angabe des Blutdruckes beschränken, da der Puls zufällige Unregelmässigkeiten zeigte, die von Curare bedingt waren.

T.	Bd.
11 h 40 m	150
43 m	155
48 m	150
52 m	190
57 m	200
12 h — m	170
8 m	150
10 m	155
15 m	170
19 m	160

T.	Bd.
Injection I = 0,07 Condurangin.	
12 h 22 m	150
25 m	145
28 m	150
Injection II = 0,07 Condurangin.	
30 m	150
32 m	145
35 m	135

T.	Bd.

Injection III = 0,07 Condurangin.

T.	Bd.
12 h 37 m	140
40 m	135
43 m	135

Injection IV = 0,07 Condurangin.

T.	Bd.
45 m	137
48 m	135
51 m	135

Injection V = 0,07 Condurangin.

T.	Bd.
54 m	138
56 m	140
58 m	160

Der Hund erholt sich von der Curarewirkung, macht Bewegungen, erhält daher wieder Curare. Es besteht starke Salivation.

T.	Bd.
1 h 2 m	155
8 m	150

Injection VI = 0,07 Condurangin.

T.	Bd.
11 m	150
14 m	145
17 m	140

Injection VII = 0,07 Condurangin.

T.	Bd.
20 m	140
23 m	130
25 m	124
28 m	128

Injection VIII = 0,07 Condurangin.

T.	Bd.
30 m	130
32 m	128
1 h 35 m	135
38 m	128

Injection IX = 0,07 Condurangin. Es tritt zuweilen starke Herzpalpation ein, in Folge deren der Blutdruck steigt.

T.	Bd.
40 m	180
42 m	185
45 m	150
48 m	185
50 m	145

Injection X = 0,07 Condurangin.

T.	Bd.
52 m	190
55 m	185
58 m	125
2 h — m	114

Injection XI = 0,07 Condurangin.

T.	Bd.
2 m	95
4 m	85
6 m	65
8 m	55
10 m	45

Injection XII = 0,07 Condurangin.

T.	Bd.
12 m	40
15 m	40
17 m	35

Injection XIII = 0,07 Condurangin.

T.	Bd.
20 m	45
23 m	45
26 m	45
30 m	Herzstillstand

Die sofort ausgeführte Section ergab nichts Besonderes. Das Thier erhielt 68 mg Condurangin pro Kilo.

Aus diesem Versuche geht scheinbar hervor, dass das Condurangin den Blutdruck herabsetzt; das ist aber nur bei sehr grosser Dosis der Fall. Die tödtliche Dosis war nämlich bereits schon mit der 5. Injection überstiegen, d. h. zu einer Zeit, wo der Blutdruck noch unverändert war. Das Ergebniss unserer Versuche ist also, dass selbst tödtliche Dosen von Condurangin den Blutdruck nicht unmittelbar herabsetzen.

3. Wirkung auf die Gefässe.

Da das Condurangoglycosid weder eine Alteration der Herzaction, noch des Blutdrucks hervorruft, wie aus den vorhergehenden Versuchen ersichtlich ist, so konnte man von vornherein erwarten, dass

es auch auf die peripheren Blutgefässe keinen Einfluss haben wird. Nichtsdestoweniger wurde eine eventuelle Wirkung auf die Gefässe der Vollständigkeit halber in einem besonderen Versuche geprüft, welcher Versuch denn auch der obigen Voraussetzung gemäss negativ ausfiel. Der Versuch wurde mit einem überlebenden Organe, und zwar mit einer frisch herausgeschnittenen Kalbsniere nach den von Kobert[1]) und Thomson[2]) gemachten Angaben ausgeführt. Nachdem das Organ so lange mit normalem Blute durchströmt worden war, bis die Ausflussmenge ie den einzelnen Minuten eine gleiche geworden, wurde dem Blute eine Condurangiulösung zugesetzt und beobachtet, ob die Ausflussmenge dadurch irgendwie beeinflusst werden würde. Es stellte sich heraus, dass das Condurangoglycosid keinen Einfluss darauf ausübte.

Versuch 11.

T.	Durchgeflossene Blutmenge pro Minute in Cbcm.
Unverdünntes normales Blut.	
4 h 22 m	
23 m	8
24 m	7
25 m	5
26 m	6
0,25 Condurangin : 150 Blut.	
27 m	5
28 m	7
29 m	7
30 m	6
Normales Blut.	
31 m	7
32 m	8
33 m	7
34 m	6
35 m	6
36 m	6
Condurangin in derselben Concentration.	
37 m	7
38 m	6
39 m	7
4 h 40 m	7
41 m	6
42 m	7
43 m	8
Normales Blut.	
44 m	8
45 m	8
46 m	7
47 m	7
48 m	6
49 m	5
Condurangin in derselben Concentration	
50 m	5
51 m	5
52 m	5
53 m	5
54 m	6
55 m	5
56 m	6
57 m	5
58 m	6
Der Versuch wird unterbrochen.	

Unser Gift hat also weder auf das Herz noch auf die Blutgefässe irgend welchen Einfluss.

[1]) Archiv für experimentelle Path. und Pharmakol. 1886. Bd. 22, p. 77.

[2]) Thomson, Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakol. Agentien. Inaug.-Dissert. Dorpat 1886.

IV. Wirkung auf das Blut.

Das Condurangoglycosid wurde auch in Bezug auf sein Verhalten dem Blute gegenüber geprüft, erwies sich dabei aber als vollständig indifferent.

Dies lässt sich aus folgenden Versuchen entnehmen.

Versuch 12.

In zwei gleich grosse Reagensgläser wurden je 15 cc defibrinirten Blutes gebracht, welches mit physiologischer Chlornatriumlösung im Verhältniss von 1 : 20 verdünnt worden war. Zu dem Inhalt des einen Reagensglases wurde 1 cc einer 5%igen Condurangininlösung (0,05 Condurangin) hinzugefügt und behufs inniger Mischung das Reagensglas durchgeschüttelt. Dabei zeigte sich am Inhalte der beiden Reagensgläser auch nach mehreren Stunden kein Unterschied, es trat keine Auflösung der Blutkörperchen durch das Condurangin ein.

Versuch 13.

In zwei Reagensgläser von gleicher Dicke wurde in gleichen Quantitäten direct aus der Carotis eines Hundes entnommenes, also undefibrinirtes Blut gebracht. In dem einen Reagensglase befand sich 1 cc einer 5%igen wässerigen Condurangininlösung, während das zweite Reagensglas ohne Condurangin zur Controle diente. Es stellte sich heraus, dass das Blut in beiden Reagensgläschen zu gleicher Zeit, etwa nach 3 Minuten, gerann, dass also das Condurangin weder eine Beschleunigung, noch eine Verzögerung der Blutgerinnung hervorruft.

Versuch 14.

Zwei gleich grosse und gleich dicke Fläschchen mit hermetisch schliessenden Glasstöpseln wurden mit defibrinirtem, im Verhältniss von 1 : 100 Wasser verdünntem Blute so gefüllt, dass keine Luftblase in den Fläschchen zurückblieb. Der Inhalt des einen Fläschchens wurde vorher mit einer wässerigen Condurangininlösung gemischt, und zwar so, dass 15 cc des oben angegebenen verdünnten Blutes 1 cc einer 5%igen Condurangininlösung enthielten. Beide Fläschchen vor das Spectroskop gestellt, zeigten im Verlaufe von mehreren Stunden, d. h. bis zur eintretenden Reduction, keinen Unterschied des spectroskopischen Verhaltens. Nach dem Zusatz von reducirenden Substanzen (Schwefelammonium) zum Inhalte beider Fläschchen war das spectroskopische Bild von beiden wiederum ein gleiches.

Das Ergebniss dieser Versuche berechtigt zu folgendem Schlusse: Weder besitzt das Condurangin die Fähigkeit, die Blutkörperchen aufzulösen, noch übt es einen Einfluss auf die Gerinnung des Blutes aus, noch endlich beeinflusst es das spectroskopische Verhalten des Blutes.

V. Wirkung auf das Nervensystem und den Muskelapparat.

1. Auf das Centralnervensystem.

Dass das Condurangoglycosid einen besonderen Einfluss auf das Centralnervensystem besitzt, geht wohl aus der oben gegebenen Schilderung der Allgemeinerscheinungen der Versuchsthiere zur Genüge hervor. Es handelt sich hier nur noch um die Entscheidung der Frage, auf welchen Abschnitt des Centralnervensystems das Condurangoglycosid seine Wirkung ausübt, auf das Gehirn, auf die Medulla oblongata oder auf das Rückenmark, oder aber auf alle drei zugleich.

Die Vergiftungserscheinungen, welche durch kleinere Gaben des Giftes hervorgerufen werden, machen den Eindruck, als ob sie vom Rückenmarke ausgingen. Der unbeholfene Gang der vergifteten Thiere hat eine gewisse Aehnlichkeit mit dem bei Tabes dorsalis, nur die eigenthümliche Steifigkeit der Extremitäten im Anfangsstadium der Vergiftung und der Umstand, dass die Sehnenreflexe etwas erhöht zu sein scheinen, weichen von dem Krankheitsbilde der Tabes dorsalis ab, sprechen aber auch durchaus nicht dagegen, dass es sich hier um eine Affection des Rückenmarkes handelt. Bei der Vergiftung durch grössere Dosen des Condurangoglycosids treten zu den erwähnten Erscheinungen noch Krämpfe hinzu, welche anfangs einen mehr tonischen, späterhin einen clonischen Charakter haben. Um nun zu entscheiden, ob die Krämpfe vom Gehirn oder Rückenmark ausgehen, wurde folgender Versuch gemacht.

Versuch 15.

Einer Katze von 2435 g wurde um 10 h 0,5 g des vom eigentlichen Glycosid befreiten und durch Kochen mit verdünnter Natriumcarbonatlösung gelösten Harzglycosids per os beigebracht. Nach 1 Stunde bekam die Katze Speichelfluss, in den Extremitäten traten beim Liegen leichte Bewegungen und Zuckungen auf. Auch am Kopfe war ein Tremor zu bemerken, so dass er nicht mehr ruhig fixirt werden konnte. Aus dem Käfig herausgelassen, war die Katze beim Gehen auf den Extremitäten, namentlich den hinteren, sehr unsicher, taumelte hin und her, fiel um und bekam einen Anfall von Streckkrampf in allen 4 Extremitäten. Der Krampfanfall wiederholte sich, sobald die Katze sich zu erheben versuchte.

Die Katze wurde chloroformirt und in recht tiefer Narcose das Rückenmark in der Höhe des zweiten Brustwirbels durchtrennt, und zwar in folgender Weise. Nach Durchtrennung der Weichtheile am Rücken wurden die Processus spinosi sammt den Wirbelbögen des zweiten und dritten Brustwirbels mit der Knochenzange entfernt und nach Freilegung des Wirbelcanals das Rückenmark mit einem stumpfen Arterienhaken umgangen, damit herausgehoben und durchtrennt und an der Durchtrennungsstelle in den Wirbelcanal nach oben und unten je ein kleiner Wattebausch eingelegt. Die Operation war um 12 h beendet und hatte 15—20 Minuten gedauert; die Blutung war eine geringe. Nachdem die Katze von der Chloroformnarcose erwacht war,

war in den vorderen Extremitäten und am Kopfe nicht nur die Reflexerregbarkeit erhalten, sondern es wurden mit dem Kopfe und den vorderen Extremitäten auch willkürliche Bewegungen ausgeführt, während die Reflexe und die Willkürbewegungen an den hinteren Extremitäten und am Hinterkörper aufgehoben waren; das Hinterthier war eben vollständig gelähmt. Um 12 h 30 m bekam die Katze in den vorderen Extremitäten und im Vorderrumpf einen ziemlich heftigen clonischen Krampfanfall mit Trismus, während der Hinterkörper vollständig ruhig, gelähmt, dalag; auch Reflexe wurden am Hinterkörper noch nicht ausgelöst. In Pausen von circa 15 Minuten, später allmählig häufiger, wiederholten sich heftige clonische Krampfanfälle in den vorderen Extremitäten und im Vorderrumpf. Um 1 h 45 m hatte sich der Hinterkörper des Thieres schon so weit vom Shock erholt, dass die Reflexe wiedergekehrt waren, denn bei Druck auf die hinteren Extremitäten wurden dieselben ziemlich kräftig bewegt. Trotzdem waren in den hinteren Extremitäten während der ganzen Beobachtungszeit keine Krämpfe oder Zuckungen oder auch nur eine Andeutung davon zu bemerken; der Hinterkörper lag vollständig ruhig da, während im Vorderkörper zuletzt alle 2 Minuten heftige Krampfanfälle auftraten. Um 3 h 45 m begann die Respiration oberflächlich und aussetzend zu werden, es wurde jetzt künstliche Respiration eingeleitet und 4 mg Strychnin subcutan injicirt. Nach Verlauf von circa 8 Minuten trat ein charakteristischer Strychninkrampf ein, und zwar in allen 4 Extremitäten in gleicher Intensität. Dieser Strychnintetanus wiederholte sich noch 5 Mal und um 4 h trat der Tod ein.

Section. Das Rückenmark wurde in grösserer Ausdehnung freigelegt und man konnte sich überzeugen, dass dasselbe in der angegebenen Höhe vollständig durchtrennt war. — Das Herz schlaff, mit Blut überfüllt. Die Lungen stellenweise ödematös, stellenweise stark emphysematös. Die Schleimhaut des Magens und des Dünndarms hyperämisch. An den übrigen Organen nichts Besonderes zu constatiren.

Ein gleiches Verfahren wurde mit einem Frosch angestellt:

Versuch 16.

Einem mittelgrossen Frosch wurden 5 mg des Condurangoglycosids subcutan injicirt. Am nächsten Tage bot der Frosch ausgesprochene Erscheinungen der Conduranginvergiftung dar. In den hinteren Extremitäten traten fortwährend Zuckungen und Streckkrämpfe ein. Es wurde jetzt das Rückenmark gleich unterhalb der Medulla oblongata durchgeschnitten. Nach der Operation lag der Frosch vollständig ruhig auf dem Bauche, die hinteren Extremitäten waren angezogen, in gewöhnlicher Haltung. Im Verlaufe von 2½ Stunden waren weder willkürliche Bewegungen, noch irgend welche Zuckungen oder Krämpfe in den hinteren Extremitäten zu bemerken; auf mechanische Reize dagegen wurden mit denselben starke Reflexbewegungen ausgeführt. Es wurde nun etwas Strychnin subcutan injicirt. 20 Minuten darauf traten tetanische allgemeine Strychninkrämpfe auf.

Das Ergebniss dieser Versuche scheint mir ein Beweis dafür zu sein, dass das Condurangoglycosid nicht auf das

Rückenmark, sondern auf das Gehirn, resp. die Medulla oblongata wirkt, denn würden die Krämpfe vom Rückenmark ausgehen, so müssten sie nach der Durchschneidung des Rückenmarkes auch in den vom peripheren Stumpf innervirten Körpertheilen bestehen bleiben oder wenigstens einige Zeit nach der Durchschneidung, nachdem das Versuchsthier sich vom Shock erholt hat, wiederkehren; hier dagegen bleiben die Krämpfe nach der Rückenmarksdurchschneidung in den Körpertheilen bestehen, welche vom centralen Ende innervirt werden, während sie in dem Innervationsgebiete des peripheren Endes ausbleiben. Bringt man aber dem Thier Strychnin bei, welches vom Rückenmark aus Krämpfe hervorruft, so treten diese in ausgesprochener Weise auch in den Körpertheilen ein, die vom peripheren Ende des durchschnittenen Rückenmarkes innervirt werden.

Auch der Krampf der Kau- und Gesichtsmuskeln sprechen dafür, dass der Reiz vom Gehirn, resp. der Medulla oblongata ausgeht. Von einer genaueren Bestimmung aber des specielleren Abschnitts der letztgenannten Organe, auf welchen das Condurangoglycosid seine Wirkung ausübt, muss ich hier Abstand nehmen.

Ob nun das Rückenmark durch Condurangin vollkommen intact gelassen oder auch mit afficirt wird, wenn auch in viel geringerem Grade, lässt sich schwer entscheiden; die erhöhte Reflexerregbarkeit würde für die letztere Annahme sprechen, wenn man nicht etwa eine Lähmung der reflexhemmenden Centren im Gehirn voraussetzt.

Hier will ich noch die Bemerkung machen, dass auch das Erbrechen bei der Conduranginvergiftung centralen Ursprungs ist und nicht vom Magen aus auf reflectorischem Wege ausgelöst wird. Schon der Umstand, dass das Erbrechen auch bei intravenöser Application des Condurangins auftritt und bei stomachaler Application erst spät, fast zu gleicher Zeit mit den übrigen Vergiftungserscheinungen sich einstellt, liessen vermuthen, dass es vom Centralnervensystem bedingt werde. Um dieses festzustellen, wurde folgender Versuch gemacht.

Versuch 17.

Einer Katze von 1700 g wurde um 4 h Nachmittags 0,1 g des mit Natriumcarbonat zur Lösung gebrachten Harzglycosids mittelst der Schlundsonde in den Magen gebracht Nach Verlauf von einer halben Stunde, während welcher Zeit die Katze noch ganz normal war, wurde die Tracheotomie ausgeführt, in die Trachea eine Glascanüle eingebunden und darauf beide Nervi vagi durchgeschnitten. Vom Brette losgebunden, war die Katze noch ganz munter. Um 5 h bekam sie jedoch Speichelfluss und machte oft Schluckbewegungen. Kurze Zeit darauf trat Erbrechen auf, wobei nur geringe Mengen einer schaumigen Flüssigkeit erbrochen wurde. Das Erbrechen wiederholte sich darauf noch einige Male; das Erbrochene bestand aus derselben schaumigen Flüssigkeit.

Nach der Durchschneidung der beiden Nervi vagi war der Weg, auf welchem durch etwaige Reizung des Magens das Erbrechen reflectorisch vermittelt wird, ausgeschaltet, und dennoch trat das Erbrechen ein, ein Beweis dafür, dass es nicht reflectorisch vom Magen

aus, sondern direct vom Centralnervensystem ausgelöst wurde. Nach Rückenmarksdurchschneidung in der Höhe der ersten Brustwirbel würde es natürlich in Wegfall gekommen sein, doch habe ich diesen Versuch nicht ausgeführt.

Den gleichen Ursprung wird wohl auch die Salivation haben.

Zu dem Ergebniss, dass das Rückenmark an der Condurangin-vergiftung unbetheiligt ist, stimmt, dass Prof. Schultze an demselben keine Veränderungen nachweisen konnte. Ob solche bei monatelang fortgesetzter chronischer Vergiftung auftreten, habe ich nicht untersucht.

2. Wirkung auf die peripheren motorischen Nerven und auf die willkürlichen Muskeln.

Bei diesen Versuchen wurden isolirte Froschmuskeln, und zwar der Sartorius, resp. der Gastrocnemius und der Nervus ischiadicus des Frosches benutzt. Die genannten Organe wurden mit möglichster Schonung frei präparirt, die Muskeln an ihren Insertionsstellen abgeschnitten, der Nervus ischiadicus an der Austrittsstelle aus dem Rückenmarke durchtrennt und mit dem Unterschenkel in Verbindung belassen, nachdem der Oberschenkel im unteren Drittel abgetrennt worden war. Die so isolirten Muskeln und Nerven wurden in eine 0,75%ige Chlornatriumlösung gethan und ihre electrische (faradische) Erregbarkeit geprüft; darauf wurde der Muskel, resp. der eine Nerv in eine Conduranginlösung verschiedener Concentration gebracht, während der andere zur Controle in der physiologischen Chlornatriumlösung verblieb, und jetzt wurde wieder die electrische Erregbarkeit beider von Zeit zu Zeit geprüft. Die Versuche haben ergeben, dass sowohl bei den willkürlichen Muskeln, als auch bei den motorischen Nerven durch den Contact mit der Conduranginlösung anfangs eine Steigerung der electrischen Erregbarkeit hervorgerufen wird, die aber je nach der Concentration der Conduranginlösung dann wieder mehr oder weniger rasch abnimmt, bis schliesslich das betreffende Organ abstirbt. Je concentrirter die Conduranginlösung ist, desto deutlicher ist die anfängliche Steigerung der electrischen Erregbarkeit ausgeprägt, desto schneller stirbt aber auch das betreffende Organ ab. Eine Veränderung des mikroskopischen Baues des abgestorbenen Organs war nicht zu constatiren, wenigstens nicht beim Muskel; letzterer hat nur seine Form verändert, er ist im Vergleiche zu den anderen in der Chlornatriumlösung befindlichen Muskel viel kürzer und breiter geworden.

Ich muss allerdings bemerken, dass die Beobachtung der genannten Erscheinungen bei einer Concentration des Giftes gemacht worden ist, die im lebenden Körper bei der Vergiftung mit Condurangin niemals erreicht werden dürfte. Es wäre aber nicht ganz unmöglich, dass das Condurangoglycosid auch bei der geringen Concentration, wie sie bei der Condurangovergiftung oder bei der Darreichung eines Condurangopräparates zu therapeutischen Zwecken im Körper vorhan-

den ist, eine gewisse erregende und belebende Wirkung auch auf die peripheren Nerven und den Muskelapparat ausübt.

Versuch 18.

Die 2 Nervi ischiadici eines und desselben Frosches werden in 0,75%ige Chlornatriumlösung gebracht und reagiren beide bei 210 mm Rollenabstand des Du Bois'schen Schlittens. Um 11 h 30 m wird der eine Nerv in eine 5%ige Conduranginlösung gebracht, während der andere zur Controle in der Chlornatriumlösung gelassen wird.

Zeit	Es reagirt der Nerv	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
11 h 32 m	bei 260 mm R.-A.	bei 210 mm R.-A.
35 m	„ 270 „ „	„ 210 „ „
40 m	„ 280 „ „	„ 205 „ „
45 m	„ 280 „ „	„ 200 „ „
12 h — m	„ 240 „ „	„ 195 „ „
10 m	„ 240 „ „	„ 195 „ „
40 m	„ 200 „ „	„ 195 „ „
1 h 10 m	„ 170 „ „	„ 195 „ „
30 m	„ 140 „ „	„ 190 „ „
45 m	„ 105 „ „	„ 190 „ „
2 h — m	gar nicht mehr	„ 190 „ „

Versuch 19.

Die beiden Nervi ischiadici eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 160 mm Rollenabstand. Der eine Nerv wird um 10 h 40 m in eine 2,5%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Nerv	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
10 h 45 m	bei 180 mm R.-A.	bei 160 mm R.-A.
50 m	„ 180 „ „	„ 160 „ „
11 h — m	„ 190 „ „	„ 160 „ „
10 m	„ 190 „ „	„ 160 „ „
25 m	„ 170 „ „	„ 155 „ „
40 m	„ 170 „ „	„ 155 „ „
55 m	„ 150 „ „	„ 150 „ „
12 h 10 m	„ 150 „ „	„ 150 „ „
20 m	„ 130 „ „	„ 150 „ „
40 m	„ 120 „ „	„ 150 „ „
50 m	„ 110 „ „	„ 150 „ „
1 h 20 m	„ 90 „ „	„ 145 „ „
45 m	„ 50 „ „	„ 140 „ „
55 m	gar nicht mehr	„ 140 „ „

Versuch 20.

Die beiden **Nervi ischiadici** eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 230 mm Rollenabstand. Der eine Nerv wird um 3 h 45 m in eine 1%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Nerv in der Conduranginlösung	Es reagirt der Nerv in der Chlornatriumlösung
3 h 50 m	bei 235 mm R.-A.	bei 230 mm R.-A.
4 h — m	„ 245 „ „	„ 230 „ „
15 m	„ 248 „ „	„ 230 „ „
25 m	„ 250 „ „	„ 230 „ „
35 m	„ 245 „ „	„ 230 „ „
45 m	„ 245 „ „	„ 230 „ „
5 h — m	„ 240 „ „	„ 225 „ „
15 m	„ 235 „ „	„ 225 „ „
30 m	„ 225 „ „	„ 220 „ „
45 m	„ 220 „ „	„ 220 „ „
55 m	„ 220 „ „	„ 220 „ „
6 h 10 m	„ 200 „ „	„ 220 „ „
25 m	„ 195 „ „	„ 215 „ „
40 m	„ 195 „ „	„ 215 „ „
55 m	„ 190 „ „	„ 215 „ „
7 h 15 m	„ 180 „ „	„ 210 „ „

Der Versuch wird unterbrochen.

Versuch 21.

Die beiden **Musculi gastrocnemii** eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 130 mm Rollenabstand. Um 11 h 35 m wird der eine Muskel in eine 10%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Muskel in der Conduranginlösung	Es reagirt der Muskel in der Chlornatriumlösung
11 h 40 m	bei 160 mm R.-A.	bei 130 mm R.-A.
44 m	„ 140 „ „	„ 130 „ „
46 m	„ 135 „ „	„ 130 „ „
50 m	„ 135 „ „	„ 130 „ „
54 m	„ 135 „ „	„ 125 „ „
12 h — m	„ 130 „ „	„ 125 „ „
5 m	gar nicht mehr	„ 125 „ „
45 m	—	„ 120 „ „

Versuch 22.

Die beiden **Musculi gastrocnemii** eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 230 mm Rollenabstand. Um 11 h 32 m wird der eine Muskel in eine 10%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Muskel	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
11 h 40 m	bei 310 mm R.-A.	bei 230 mm R.-A.
55 m	„ 270 „ „	„ 230 „ „
12 h 5 m	„ 260 „ „	„ 230 „ „
15 m	„ 250 „ „	„ 225 „ „
20 m	„ 250 „ „	„ 225 „ „
25 m	„ 250 „ „	„ 225 „ „
30 m	„ 260 „ „	„ 220 „ „
35 m	„ 250 „ „	„ 220 „ „
40 m	„ 260 „ „	„ 220 „ „
45 m	„ 240 „ „	„ 220 „ „
55 m	„ 210 „ „	„ 220 „ „
1 h 15 m	„ 180 „ „	„ 220 „ „
25 m	gar nicht mehr	„ 220 „ „

Versuch 23.

Die beiden Musculi sartorii eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 125 mm Rollenabstand. Der eine Muskel wird um 12 h 20 m in eine 10%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Muskel	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
12 h 30 m	bei 145 mm R.-A.	bei 125 mm R.-A.
45 m	„ 150 „ „	„ 125 „ „
55 m	„ 145 „ „	„ 125 „ „
1 h 5 m	gar nicht mehr	„ 125 „ „

Versuch 24.

Die beiden Musculi sartorii eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 140 mm Rollenabstand. Der eine Muskel wird um 11 h 57 m in eine 5%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Muskel	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
12 h — m	bei 180 mm R.-A.	bei 140 mm R.-A.
5 m	„ 180 „ „	„ 140 „ „
12 m	„ 150 „ „	„ 135 „ „
18 m	„ 150 „ „	„ 135 „ „
23 m	„ 135 „ „	„ 130 „ „

Zeit	Es reagirt der Muskel	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
12 h 30 m	nur bei über einander geschobenen Rollen	bei 130 mm R.-A.
35 m	gar nicht mehr	„ 130 „ „
1 h 30 m	—	„ 130 „ „

Versuch 25.

Die beiden Musculi gastrocnemii eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 220 mm Rollenabstand. Der eine Muskel wird um 5 h 52 m in eine 2,5%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Muskel	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
5 h 56 m	bei 280 mm R.-A.	bei 220 mm R.-A.
6 h — m	„ 330 „ „	„ 220 „ „
3 m	„ 320 „ „	„ 220 „ „
5 m	„ 300 „ „	„ 220 „ „
8 m	„ 280 „ „	„ 210 „ „
12 m	„ 280 „ „	„ 210 „ „
15 m	„ 280 „ „	„ 210 „ „
18 m	„ 280 „ „	„ 210 „ „
21 m	„ 280 „ „	„ 210 „ „
26 m	„ 270 „ „	„ 210 „ „
30 m	„ 270 „ „	„ 210 „ „
35 m	„ 270 „ „	„ 210 „ „
40 m	„ 240 „ „	„ 205 „ „
45 m	„ 210 „ „	„ 205 „ „
48 m	„ 210 „ „	„ 205 „ „
52 m	„ 210 „ „	„ 205 „ „
7 h — m	„ 210 „ „	„ 205 „ „
5 m	„ 210 „ „	„ 205 „ „
10 m	„ 190 „ „	„ 205 „ „
15 m	„ 160 „ „	„ 205 „ „
20 m	gar nicht mehr	„ 205 „ „

Versuch 26.

Die beiden Musculi sartorii eines curarisirten Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 215 mm Rollenabstand. Um 5 h 20 m wird der eine Muskel in eine 2,5%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Muskel	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
5 h 25 m	bei 245 mm R.-A.	bei 215 mm R.-A.
30 m	„ 235 „ „	„ 210 „ „
32 m	„ 235 „ „	„ 210 „ „
34 m	„ 235 „ „	„ 210 „ „
36 m	„ 235 „ „	„ 210 „ „
40 m	„ 210 „ „	„ 210 „ „
45 m	„ 200 „ „	„ 210 „ „
50 m	gar nicht mehr	„ 210 „ „

Versuch 27.

Die beiden Musculi gastrocnemii eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 220 mm Rollenabstand. Um 3 h 58 m wird der eine Muskel in eine 0,5%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Muskel	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
4 h — m	bei 250 mm R.-A.	bei 220 mm R.-A.
5 m	„ 250 „ „	„ 220 „ „
10 m	„ 260 „ „	„ 220 „ „
15 m	„ 280 „ „	„ 220 „ „
25 m	„ 280 „ „	„ 220 „ „
35 m	„ 280 „ „	„ 220 „ „
45 m	„ 270 „ „	„ 220 „ „
5 h — m	„ 270 „ „	„ 215 „ „
20 m	„ 270 „ „	„ 215 „ „
45 m	„ 240 „ „	„ 210 „ „
6 h — m	„ 230 „ „	„ 210 „ „
20 m	„ 215 „ „	„ 210 „ „
40 m	„ 210 „ „	„ 210 „ „
50 m	„ 210 „ „	„ 210 „ „
7 h — m	„ 205 „ „	„ 210 „ „
15 m	„ 200 „ „	„ 210 „ „

Der Versuch wird unterbrochen.

VI. Wirkung auf den Darm.

Bei der Section der durch das Condurangoglycosid vergifteten Thiere wurde der Magendarmtractus sehr oft contrahirt und hyperämisch vorgefunden. Dieser Sectionsbefund veranlasste mich, die Darmperistaltik bei der Conduranginvergiftung genauer zu prüfen. Zu dem Behufe wurde folgender Versuch gemacht.

Versuch 28.

Eine Katze von 2760 g wird um 10 h 15 m curarisirt und behufs Einleitung von künstlicher Athmung tracheotomirt. Nachdem die Curarewirkung eingetreten, wird der Katze der Bauch eröffnet, der Darm freigelegt und sie unter künstlich ausgeführter Athmung in den feuchten Wärmekasten gebracht. Es ist so gut wie gar keine Darmperistaltik vorhanden. Um 10 h 30 m wird in die Vena jugularis dextra 1,4 cc einer 10%igen Condurangìnlösung (0,14 g Condurangin) injicirt. Es tritt keine verstärkte Darmperistaltik ein. Um 10 h 38 m erwacht die Katze von der Curarenarcose; es wird ihr wieder Curare injicirt, und um 10 h 40 m 2,8 cc einer 10%igen Condurangìnlösung (0,28 g Condurangin) intravenös beigebracht. Danach wird die Katze noch 2 Stunden beobachtet, es tritt aber keine Darmperistaltik ein.

Das Condurangin übt also auch bei grosser Dosis keinen Einfluss auf die Darmperistaltik aus. Wegen der anatomischen Veränderungen des Darmcanals verweise ich auf S. 109.

D. Sonstige Versuchsprotokolle.

I. Versuche an Warmblütern.

Versuch 29.

Am 1. IX. um 11 h wird einer Katze von 2100 g 0,1 g des Glycosids in wässeriger Lösung subcutan injicirt. Den Tag über bleibt die Katze normal.

Am 2. IX. bietet sie scheinbar eine geringe Steifigkeit der hinteren Extremitäten dar, sonst ist sie normal; sie bekommt daher um 12 h noch 0,2 g des Glycosids subcutan. Schon nacb einigen Stunden bietet sie atactische Erscheinungen dar; sie wackelt beim Gehen hin und her, fällt zuweilen mit dem Hinterkörper auf die eine oder andere Seite und setzt die hinteren Extremitäten verkehrt auf; beim Stehen knickt sie auf denselben oft nach hinten ein oder geräth mit dem Hinterkörper ins Schwanken. Die rohe Muskelkraft scheint intact zu sein, da mit den Extremitäten ziemlich heftige Bewegungen ausgeführt werden können, nur sind die Bewegungen unbeholfen. Die Katze geht ungern und ermüdet leicht. Die Fresslust ist nicht vermindert.

3. IX. Die Unbeholfenheit und Unsicherheit beim Gehen hat zugenommen; die hinteren Extremitäten scheinen paretisch zu sein. Die Katze kann sich kaum mehr für eine kurze Zeit auf denselben halten, sie fällt gleich auf die Seite hin. Auf die vorderen Extremitäten erhebt sie sich noch, abor auch mühsam und unsicher; dabei wackelt der Kopf hin und her. Auch in ruhiger Lage ist am Kopfe ein Tremor zu bemerken. Puls und Respiration normal. Pupillen

nicht erweitert. Die Katze frisst weder Milch noch Fleisch. Die Sehnenreflexe scheinen etwas erhöht zu sein.

4. IX.—6. IX. Status idem. Die Katze liegt beständig auf der Seite, vermag sich auf die vorderen Extremitäten etwas zu erheben, fällt aber bald wieder hin. Am Kopfe starkes Wackeln.

7. IX. Status idem. Milch wird nicht berührt.

8. IX. Die Schwäche hat scheinbar abgenommen; die Katze versucht bereits zu gehen, fällt aber gleich um. Sie schreit oft und frisst nichts.

9. IX. Die Katze ist wieder sehr schwach, liegt beständig auf der Seite und erhebt beim Anrufen und bei Berührung nicht mehr den Kopf; sie bekommt oft leichte Zuckungen in den Extremitäten, schreit kläglich und frisst nichts. Die Respiration langsam und ziemlich oberflächlich; Puls klein. In der folgenden Nacht ist der Tod eingetreten.

10. IX. Section. Unter der Rückenhaut an der Injectionsstelle ein wallnussgrosser Abscess. An den Brust- und Bauchorganen keine auffallenden Veränderungen. Das Rückenmark wird herauspräparirt; dasselbe bietet makroskopisch gar keine Veränderungen dar. Es wird behufs mikroskopischer Untersuchung in Müller'scher Flüssigkeit aufgehoben, gehärtet, später untersucht und normal gefunden.

Versuch 30.

Eine Katze von 1200 g erhält am 14. IX. um 11 h 0,15 g des Glycosids subcutan. Am Nachmittag um 6 h ist die Katze etwas steif auf den Hinterbeinen, geht ungern, wackelt etwas beim Gehen mit dem Hinterkörper hin und her, ist aber im Uebrigen ziemlich munter, schnurrt.

15. IX. früh ist die Katze sehr atactisch, droht beim Gehen mit dem Hinterkörper auf die eine oder andere Seite zu fallen, knickt beim Stehen auf den hinteren Extremitäten nach hinten ein oder schaukelt den Hinterkörper hin und her. Auch auf den Vorderbeinen ist sie etwas unsicher und knickt zuweilen ein. Am Kopfe ist deutliches Wackeln vorhanden. Beim Liegen führt die Katze mit den Vorderbeinen uncoordinirte Bewegungen aus, als ob sie etwas damit greifen wollte. Wenn man sie erhebt und seitlich stützt, so kann sie auf allen Extremitäten verhältnissmässig gut stehen. Puls und Respiration normal; desgleichen die Pupillen. Die Haut- und Sehnenreflexe vielleicht etwas erhöht. Die Katze macht sonst einen munteren Eindruck, frisst aber nichts.

16. IX. Die Erscheinungen der Schwäche haben noch zugenommen, so dass die Katze sich auf den Hinterbeinen gar nicht halten kann, sondern sofort auf die Seite hinfällt. Auf die Vorderbeine erhebt sie sich noch, aber auch mit grosser Anstrengung, wobei der Kopf und der Vorderrumpf schaukelnde Bewegungen machen. Die Katze frisst nichts, trinkt aber Wasser; in Folge des Tremors am Kopfe steckt sie dabei die Schnauze oft zu tief ins Wasser, zieht sie wieder schnell und weit hervor, so dass das Trinken fast unmöglich wird. Sonst macht die Katze aber noch einen ziemlich munteren Eindruck, schnurrt.

17. IX. Die Katze ist sehr elend, kann weder auf den Hinter-, noch auf den Vorderbeinen stehen. Sie liegt auf der Seite, wobei sie die Extremitäten der Seite, auf welcher sie liegt, steif von sich gestreckt, die der anderen Seite angezogen hält. Legt man sie auf die andere Seite, so entsteht wieder die angegebene Haltung der Extremitäten. Wenn sie den Kopf erhebt, so zittert derselbe beständig. Die Katze schreit oft kläglich und frisst nichts. Um 12 h wird ihr Milch mit der Magensonde beigebracht. Am Nachmittag um $^1/_2$5 h bekommt sie einen clonischen Krampfanfall, der nach 10 Minuten sich wiederholt. Anfangs streckt sie alle vier Extremitäten von sich, und gleich darauf beginnen Zuckungen in allen Extremitäten wie auch in den Rumpfmuskeln. Der Kopf wird dabei in den Nacken geschlagen. Die Gesichtsmuskeln sind verzogen, das Maul ist aufgesperrt, wobei die Katze Kaubewegungen und kurze, häufige Respirationen macht. Aus dem Maule fliesst Speichel. Die Pupillen sind während des Krampfanfalles erweitert. Nach dem Anfall wird die Athmung wieder ruhig; das Thier liegt eine Zeit lang reactionslos. Nach kurzer Zeit erholt es sich, fängt wieder an zu schreien und mit den Extremitäten verschiedene Bewegungen auszuführen. Bei Berührung zuckt es leicht zusammen. Um $^3/_4$6 h wird ihm 50 cc Milch mit der Sonde eingeflösst. Um 7 h liegt die Katze ganz ruhig auf der Seite.

18. IX. Status idem. Die Katze vermag sich gar nicht aufzurichten. Beim Versuch, den Kopf zu erheben, wackelt derselbe stark. Aus dem Maule fliesst etwas Speichel. Die Reflexe erhöht. Athmung ruhig, Puls normal. Appetit aufgehoben. Am Morgen und Nachmittage wird Milch mit der Sonde beigebracht. Um 5 h Nachmittags hat sie einen clonischen Krampfanfall gehabt. In der Nacht ist der Tod eingetreten.

19. IX. Section. In der Bauchgegend im Unterhautzellgewebe ein bohnengrosser Abscess, in welchem ziemlich dicker, grünlicher Eiter sich befindet. Das Herz schlaff, enthält flüssiges, mit einzelnen Gerinnseln untermischtes Blut. Die vorderen und unteren Lungenränder emphysematös. An Leber, Milz und Nieren nichts Besonderes. Im Magen ziemlich grosse Mengen unverdauter, geronnener Milch. Die Schleimhaut des Magendarmtractus normal. Rückenmark und Gehirn werden in Müller'scher Flüssigkeit aufgehoben. Es sind makroskopisch weder an den Häuten noch am Rückenmark oder Gehirn selbst irgend welche Veränderungen zu constatiren; auch die mikroskopische Untersuchung ergiebt einen negativen Befund.

Versuch 31.

Eine grosse Hündin von 15,250 g erhält am 18. IX. um 5 h Nachmittags 0,15 g Condurangin in wässeriger Lösung subcutan.

19. IX. ist die Hündin noch ganz normal, erhält daher noch 0,15 g Condurangin subcutan.

20. IX. ist an der Hündin nichts Krankhaftes zu bemerken, ebenso wenig am 21. IX.; sie erhält daher um 5 h Nachmittags 0,25 g Condurangin subcutan.

22. IX. Die Hündin zeigt nur ein leichtes Zittern auf den hinteren Extremitäten beim Gehen oder Stehen; der Appetit hat sich

etwas vermindert, sonst ist an ihr nichts Krankhaftes zu bemerken. Unter der Rückenhaut hat sich an der Injectionsstelle ein kleiner Abscess gebildet, bei dessen Eröffnung sich ein sehr zäher, grüner Eiter ausdrücken lässt. Subcutane Injection von 0,25 g Condurangin.

23. IX. Die Hündin ist auf den hinteren Extremitäten unsicher, beim rascheren Gehen taumelt sie mit dem Hinterkörper hin und her, Wenn sie sich auf die Hinterbeine zu erheben versucht, so fällt sie rückwärts hin. Sie hat etwas gefressen und kurze Zeit darauf erbrochen. Es hat sich an der Injectionsstelle wieder ein kleiner Abscess gebildet, welcher eröffnet wird. Sie erhält 0,25 g Condurangin subcutan.

24. IX. Die Hündin hat einen deutlich taumelnden Gang, sie geht ausserdem auf den hinteren Extremitäten breitbeinig und knickt oft leicht nach hinten ein. Es fällt der Hündin sehr schwer, eine Treppe hinaufzusteigen. Sie trinkt viel Wasser, frisst aber wenig und erbricht gleich das Genossene wieder.

25. IX. Status idem.

26. IX. Die Schwäche und Unsicherheit auf den hinteren Extremitäten hat abgenommen. Das Thier ist ziemlich munter, frisst aber wenig.

27. IX. und 28. IX. Es ist kaum noch etwas Krankhaftes an der Hündin zu bemerken, sie frisst aber wenig und magert ab.

29. IX. Heute hat sich wieder eine grosse Schwäche der hinteren Extremitäten eingestellt; die Hündin geht sehr schlecht, indem sie dabei stark taumelt und fortwährend nach hinten einknickt. Es werden wieder zwei Abscesse von Wallnussgrösse am Rücken eröffnet.

30. IX. Der Gang der Hündin hat sich wieder bedeutend gebessert, jedoch ist eine gewisse Unsicherheit beim Gehen noch vorhanden. Auch die Fresslust hat zugenommen.

1. X. Es ist nichts Krankhaftes mehr an der Hündin wahrzunehmen; sie ist sehr munter und frisst gut. Die eröffneten Abscesse sind gut verheilt.

5. X. Derselben Hündin, die bis jetzt ganz normal geblieben ist, wird um 11 h 30 m 0,43 g Condurangin in wässeriger, klarer Lösung in die Fussvene injicirt. Um 11 h 50 m erbricht die Hündin mehrere Male, ist traurig und zeigt eine Unsicherheit in der Haltung der Extremitäten und des Kopfes. Um 12 h steht die Hündin auf den hinteren Extremitäten sehr breitbeinig und etwas geknickt, beim Gehen setzt sie dieselben sehr breit von einander auf und hebt sie ungewöhnlich hoch. Der Kopf wackelt beständig hin und her. Aus dem Maule fliesst Speichel. 5 Minuten darauf werden die Hinterbeine plötzlich steif, sie gleiten weit ausgebreitet nach vorne, und die Hündin fällt hin, wobei sie einen Krampfanfall bekommt mit Opisthotonus. Richtet man sie auf, so fällt sie gleich wieder mit ausgebreiteten und nach vorne gestreckten Hinterbeinen auf den Hinterkörper hin; auf den vorderen Extremitäten kann sie für eine kurze Zeit stehen, wobei diese auch steif und weit von einander gehalten werden. Der Kopf wird steif in die Höhe gehalten; auch bei eingetretenem Erbrechen wird er nur sehr wenig gesenkt. Beim Liegen werden die vorderen Extremitäten gestreckt, die hinteren leicht flectirt gehalten. Beim Versuch, sich zu erheben, bekommt die Hündin leichte clonische

Krampfanfälle in den Extremitäten, der Kopf wird dabei immer rückwärts gebeugt. Das Thier stöhnt mit jedem Athemzuge. Um 12 h 30 m kann die Hündin auch auf den vorderen Extremitäten sich nicht mehr halten; beim Erheben des Kopfes wackelt derselbe stark, so dass die Schnauze fortwährend auf den Boden aufgeschlagen wird. Die Extremitäten zucken oft. Es treten Brechbewegungen auf, wobei die Hündin ächzt nnd stöhnt. Um 1 h werden schleimige, viel Schaum enthaltende Massen erbrochen. Die Hündin liegt in gewöhnlicher Haltung, die Extremitäten zittern beständig, aus dem Maule fliesst reichlich Speichel. Die Respiration ist stöhnend, 17 in der Minute, Puls 150—160. Die Sehnen- und Hautreflexe sind etwas erhöht. Der Kopf kann kaum etwas erhoben werden, wobei er stark wackelt. Wenn man die leicht flectirten hinteren Extremitäten streckt, so äussert die Hündin beim Heranziehen derselben eine ziemlich bedeutende Kraft. In diesem Zustande liegt das Thier den ganzen Nachmittag.

6. X. Es lassen sich keine wesentlichen Veränderungen des gestrigen Zustandes an der Hündin constatiren; sie stöhnt nur weniger und die Salivation hat sich vermindert. In den Extremitäten treten ab und zu leichte Zuckungen auf. Das Thier frisst und trinkt nichts.

7. X. Die Hündin kann bereits den Kopf etwas erheben, wobei letzterer aber noch stark wackelt; auch ist sie im Stande, sich für einen Augenblick auf die vorderen Extremitäten aufzurichten, die hinteren Extremitäten dagegen können gar nicht gebraucht werden. Die Hündin nimmt etwas flüssige Nahrung zu sich, erbricht sie aber gleich wieder; wenn sie Wasser trinkt, so erbricht sie auch dieses zurück. Die Athmung ist mühsam, die Exspiration von einem stöhnenden Geräusche begleitet; aus den Nasenöffnungen fliesst grünlicher, ziemlich dünnflüssiger Eiter hervor. Puls 120—130.

8. X. Status idem. Nahrung wird verschmäht. Die Hündin magert sehr ab. Die hinteren Extremitäten sind noch eigenthümlich steif, die vorderen sind im Fussgelenk gebeugt. Die Reflexe sind etwas erhöht. Am Nachmittag treten häufige Brechbewegungen auf. In der Nacht zum 9. X. erfolgt der Tod.

9. X. Section. Das Herz mit Blutgerinnseln, theils rothen, theils farblosen, erfüllt; an den Herzklappen einzelne Ecchymosen. In der Trachea schaumig-eitrige Flüssigkeit. Die Lungen collabiren wenig, an denselben finden sich grössere und kleinere dunkler verfärbte Partien, welche sich derb anfühlen und von deren Schnittfläche sich eine eitrige, mit sehr wenig Luft gemengte Flüssigkeit abstreifen lässt. Die freien Partien der Lungen grösstentheils emphysematös. An Leber, Milz und Nieren nichts Besonderes. Der Pylorustheil des Magens äusserlich bläulichroth verfärbt, die Schleimhaut an der entsprechenden Stelle des Magens, sowie auch des Duodenums stark injicirt und ecchymosirt, ebenso die Schleimhaut des Dickdarms; auch an der Schleimhaut des übrigen Dünndarms vereinzelte, stärker injicirte Stellen. Die Schleimhaut des Blasenhalses und des Uterus ebenfalls hyperämisch. In der Harnblase nur wenig trüber Harn, welcher kein Eiweiss enthält. Die Pia des Rückenmarks und Gehirns blutreich. Rückenmark und Gehirn

werden in Müller'scher Flüssigkeit aufgehoben und erweisen sich als normal.

Dieser Versuch ist wegen der unangenehmen Complicationen, welche in Folge der nicht sterilisirten Conduranginlösung eingetreten sind, als misslungen zu bezeichnen. Ich habe ihn deshalb angeführt, weil man trotz der Complicationen einzelne Symptome der Conduranginvergiftung deutlich hervortreten sieht.

Versuch 32.

Eine kleine Katze von 1280 g erhält am 24. IX. 5 h 30 m Nachmittags 0,2 g des Harzglycosids, welches mit verdünnter Natriumcarbonatlösung beim Kochen zur Lösung gebracht wurde, subcutan. Um 7 h ist die Katze etwas schläfrig, sonst normal.

25. IX. Die Katze liegt bewegungslos auf der Seite, die vorderen Extremitäten gestreckt, die hinteren leicht flectirt. Die Athmung langsam, aber regelmässig, der Puls normal. Bei plötzlicher Berührung zuckt die Katze zusammen, bekommt auch ab und zu spotane Zuckungen, namentlich in den vorderen Extremitäten. Sie scheint in der Nacht erbrochen oder einen starken Speichelfluss gehabt zu haben, da das Maul, der Hals und zum Theil der Rumpf an der Seite, auf welcher sie lag, durchnässt sind. So liegt die Katze ohne Willkürbewegungen den ganzen Tag bis 5 h Nachmittags; nur das Athmen, der Puls und die Zuckungen bei Berührung verrathen, dass sie noch lebt. Unter allmähliger Verlangsamung der Respiration und des Pulses tritt um 5 h der Tod ein.

Section. Applicationsstelle unverändert. Die Halsvenen stark mit Blut gefüllt. Die Lunge collabirt. Das Herz schlaff, mit Blut überfüllt. Die Leber blutreich. Der Magen und Dünndarm stark contrahirt, vollkommen leer, der Dickdarm ballonartig durch Darmgase ausgedehnt; im unteren Abschnitte desselben fester Inhalt. Die Schleimhaut des Magendarmtractus trocken. Sonst nichts Abnormes zu constatiren.

Versuch 33.

Eine Katze von 2950 g erhält am 29. IX. um 12 h 0,13 g des Harzglycosids subcutan. Sie ist am Nachmittag etwas matt und schläfrig, bietet sonst aber nichts Abnormes dar.

30. IX. Die Katze ist schwer krank; sie liegt auf der Seite und vermag sich nicht aufzurichten; bei jedem Versuche, sich auf die Beine zu erheben, fällt sie vielmehr sofort auf die Seite zurück. Auch den Kopf kann sie nicht fixiren, sondern sie wackelt mit demselben und führt allerlei Bewegungen aus. Beim Versuch, sie auf den Beinen zum Stehen zu bringen, führt sie mit denselben ganz uncoordinirte Bewegungen aus und fällt gleich mit gespreizten Beinen auf den Bauch hin. Wenn man die Extremitäten streckt, so entfaltet die Katze beim Anziehen derselben eine ziemlich bedeutende Kraft. Beim Liegen führt sie mit den Extremitäten fortwährend verschiedene Bewegungen aus und bekommt auch spontan leichte Zuckungen in denselben. Wenn sie sich von der Seitenlage zu erheben versucht

oder wenn sie erhoben wird, so treten Krämpfe auf, wobei der Kopf nach vorne gebeugt wird, die vorderen Extremitäten gerade, die hinteren nach vorn zum Kopf gestreckt werden; die gestreckten Extremitäten zucken ausserdem ziemlich heftig. Auch Kaubewegungen werden dabei ausgeführt. Die Reflexe sind erhöht. Am Puls und an der Respiration nichts Auffallendes zu bemerken. Die Katze schreit oft kläglich. Am Nachmittag hat sie erbrochen; die Schwäche hat noch mehr zugenommen, so dass auch der Kopf gar nicht mehr erhoben werden kann. Die Katze trinkt etwas Wasser, frisst aber nichts.

1. X. Status idem. Sie liegt zusammengekrümmt auf der Seite, hat fortwährend leichte Zuckungen in den Extremitäten und bekommt beim Erheben vom Lager die oben beschriebenen Krampfanfälle. In der Nacht zum 2. X. tritt der Tod ein.

2. X. Section. Die Applicationsstelle unverändert. An den Brustorganen nichts Pathologisches. Der Magen und der Dünndarm leer, etwas contrahirt, die Schleimhaut normal. Im Dickdarm fester Koth. Die Harnblase ziemlich stark gefüllt mit klarem gelblichem Harn; in demselben kein Eiweiss vorhanden. Rückenmark und Gehirn bieten keine auffallenden mikroskopischen Veränderungen dar; sie werden in Müller'scher Flüssigkeit aufgehoben.

Versuch 34.

Eine kleine Katze von 1300 g erhält am 30. IX. um 11 h eine mit 1 mg Sublimat versetzte Conduranginlösung (0,1 g Condurangin) subcutan. Am Nachmittag um 4 h Unsicherheit und Unbeholfenheit der hinteren Extremitäten beim Gehen, taumelnder Gang.

1. X. Die Erscheinungen haben an Stärke zugenommen, so dass die Katze überhaupt nicht mehr gehen kann. Beim Liegen uncoordinirte Bewegungen mit den Extremitäten. Haut- und Sehnenreflexe etwas erhöht. Puls und Respiration normal. Fresslust aufgehoben. Salivation.

2. X. Status idem. Starkes Wackeln des Kopfes. Häufige Zuckungen in den Extremitäten und in den Rumpfmuskeln. Oefteres klägliches Schreien.

3. X. Die Katze liegt bewegungslos, nur treten zuweilen Zuckungen in den Extremitäten auf. Sensibilität erhalten. Respiration oberflächlich, 16 in der Minute. Puls 120. Um 3 h Nachmittags Tod.

Section. Applicationsstelle unverändert. Das Herz schlaff, die Lungen collabirt. Im Magen geringe Mengen eines schleimigen, schwarzbraunen Inhalts. Auf der Magenschleimhaut zahlreiche linsengrosse Hämorrhagien, die bis in die Submucosa hineinreichen. Dieselben sehen schwarz aus und haben eine runde Gestalt. Wenn man sie mit dem Fingernagel vorsichtig abkratzt, so bleibt ein Defect in der Schleimhaut zurück. Auch im Dünndarm ein dunkler, schleimiger Inhalt, die Schleimhaut daselbst ziemlich stark hyperämisch. Im Dickdarm sehr fester, dunkler Koth. Harnblase leer. An den übrigen Organen nichts Pathologisches.

Versuch 35.

Einem Hahn von 1420 g wird am 5. IX. um 12 h 0,1 g Condurangin in wässeriger Lösung subcutan injicirt. Den Tag über bleibt der Hahn normal, ebenso am 6. IX. Am 7. IX. erhält er um 10 h 30 m 0,2 g Condurangin subcutan. Den Tag über bleibt er auch noch normal.

8. IX. Der Hahn ist beim Gehen auf den Beinen unsicher, taumelt nach der einen oder anderen Seite, hebt die Beine ungewöhnlich hoch und setzt sie stark und oft verkehrt auf. Beim Laufen sind die Erscheinungen weniger deutlich. Sonst ist der Hahn ziemlich munter und frisst gut. Er erhält noch 0,1 g Condurangin subcutan.

9. IX. Der Hahn bietet dieselben Erscheinungen dar, nur sind diese stärker ausgesprochen. Die Fresslust ist vermindert.

10. IX. Dieselben Erscheinungen haben wieder bedeutend abgenommen.

11. IX. Es sind kaum noch irgend welche krankhafte Veränderungen an dem Hahn wahrzunehmen.

12. IX. Der Hahn ist vollkommen normal, frisst gut. Er bleibt so bis zum 16. IX.

16. IX. um 11 h erhält er wieder 0,1 g Condurangin subcutan. Um 6 h Nachmittags sind wieder die oben beschriebenen Erscheinungen am Gange des Thieres wahrzunehmen.

17. IX. Der Hahn ist deutlich atactisch, beim Gehen taumelt er nach der einen oder anderen Seite, geht breitbeinig, hebt die Beine hoch, knickt auch nach hinten ein und stützt sich auf die Flügel und auf den Schwanz. Er kann auch nicht längere Zeit stehen, geräth vielmehr dabei ins Schwanken und legt sich auf den Bauch hin. Er ist matt und schläfrig und frisst nur wenig.

18. IX. Status idem. Der Hahn liegt mit ausgebreiteten Beinen auf dem Bauche und kann sich nicht erheben. Legt man ihn auf eine Seite hin, so bleibt er in dieser Lage liegen. Er frisst nichts und wird daher künstlich gefüttert.

19. IX. Status idem.

20. IX. Der Hahn hat sich wieder gebessert, kann bereits eine Zeit lang auf den Beinen stehen, hat aber noch einen taumelnden Gang und setzt die Beine beim Gehen oft kreuzweise vor einander.

21. IX. Eine gewisse Schwäche und Unsicherheit der Extremitäten beim Gehen ist zwar noch vorhanden, der Hahn kann aber bereits gehen und laufen. Er frisst gut.

22. IX.—24. IX. Der Hahn ist noch etwas matt, geht auch noch ein wenig unsicher, sonst ist er aber munter und frisst gut.

25. IX.—28. IX. Der Hahn ist wieder normal, nur etwas abgemagert.

29. IX. Subcutane Injection von 0,1 g des von mir dargestellten Condurangins.

30. IX. Der Hahn ist wieder auf den Beinen sehr unsicher, fällt beim Gehen auf die eine oder andere Seite und stützt sich auf die Flügel. Fresslust noch vorhanden.

1. X. Der Hahn vermag sich gar nicht aufzurichten, liegt auf dem Bauche mit ausgebreiteten Beinen und stützt sich auf die Flügel.

Er ist sehr matt, lässt den Kopf zu Boden sinken und stirbt in der darauffolgenden Nacht.

2. X. Section. Die Gefässe der Serosa des Darmes ziemlich stark injicirt. Auf der Schleimhaut des oberen Abschnittes des Dünndarms zahlreiche Ecchymosen. Im Kropf und Magen grössere Mengen unverdauter Nahrung. Unter der Haut an der Injectionsstelle zwei nussgrosse Abscesse.

Versuch 36.

Ein weisser Hahn von 1600 g erhält am 3. II. 40 mg Condurangin subcutan, bleibt aber danach normal.

Am 4. II. erhält er 80 mg subcutan und bleibt normal.

Am 6. II. erhält er 120 mg und ist am 7. II. zwar unsicher auf den Füssen, kann aber noch laufen und frisst gut.

Am 8. II. ist er wieder normal und bleibt so.

Versuch 37.

Ein schwarzer Hund von 6000 g erhält am 30. I. 80 mg Condurangin subcutan und bleibt danach normal. Er erhält daher am 2. II. eine neue Subcutaneinspritzung von 200 mg und bleibt den Tag über normal.

Am 3. II. verschmäht er alle Nahrung, so auch am 4. II. Von Vergiftung ist sonst nichts wahrnehmbar.

Am 5. II. frisst er wieder, erhält daher abermals 200 mg subcutan. Am 6. und 7. II. ist er auf den Hinterbeinen etwas unsicher, läuft aber noch umher, ohne zu fallen, und kann sich sogar auf den Hinterbeinen erheben. Nahrung wird verschmäht. Harn normal.

Am 8. II. Wiederherstellung, so dass er am 9. II. wieder ganz normal erscheint. Er erhält jetzt 320 mg Condurangin subcutan und ist am 10. II. sehr verändert; er frisst gar nicht, kann nur unsicher gehen und erbricht manchmal.

Am 11. II. ist die Ataxie so stark, dass er beim Laufen mit den Hinterbeinen fortwährend stolpert.

Am 12. II. nimmt die Ataxie wieder ab und am 14. II. ist der Hund bis auf einige kleine Abscesse am Rücken und Appetitlosigkeit ganz normal; er erhält daher früh 9 h 50 m 320 mg Condurangin ins Blut von der Vena dorsalis pedis aus und bleibt dabei ganz ruhig. Binnen 5 Minuten ist die Injection vollendet und der Hund wird losgebunden. Nach 20 Minuten bekommt er Tetanusanfälle, die sich bald mit Opisthotonus stärkster Art compliciren und kurze Pausen zwischen sich lassen, in denen das Thier erschöpft daliegt und auf Reize nicht reagirt. Während der Anfälle sind die Pupillen erweitert. Um 10 h 50 m tritt in einem Krampfanfalle der Tod ein.

Section. Bauch- und Brustorgane normal. Rückenmark wird zur mikroskopischen Untersuchung aufgehoben. In der Hals- und Lendenschwellung in den Meningen starke Füllung der Venen.

Versuch 38.

Grosser Hund von 9400 g erhält am 18. II. um 1 h 40 m 340 mg des bei der Darstellung des Condurangins vom Chloroform ungelösten, mit Alkohol aufgenommenen Rückstandes in die Fussvene (in wässeriger Lösung). Nachmittags 3 h tritt Erbrechen ein, während das Thier sonst aber ganz normal bleibt. Nahrungsaufnahme wird von jetzt ab verweigert.

19. II. früh. Der Hund ist nicht im Stande, sich länger als eine halbe Minute auf den Hinterbeinen zu halten, sonst ist er aber munter, nur ohne Appetit.

21. II. Er kann immer noch nicht laufen, wohl aber für kurze Zeit stehen. Kein Appetit.

22. II. Appetit wieder vorhanden. Der Hund läuft ganz normal, wenngleich nicht gerne. Er erhält daher Abends 6 h 140 mg desselben Präparates subcutan, bleibt aber normal.

24. II. Der Hund erhält 500 mg Condurangin subcutan, bleibt aber ganz gesund.

26. II. Der noch immer ganz normale Hund erhält 500 mg Condurangin in die Metatarsalvene und bekommt schon nach 30 Minuten Zuckungen und Steifigkeit in den vorderen, eine Parese in den hinteren Extremitäten. Er liegt daher beständig. Wenn man ihn aufstellt, fällt er sofort auf den Bauch und streckt die vorderen Glieder steif von sich, während die hinteren ganz uncoordinirte Bewegungen machen. Sie sind übrigens nicht insensibel. Dieser Zustand hält etwa 6 Stunden an, worauf der Hund stirbt (unbeobachtet, da in der Nacht).

Section. Das Rückenmark zeigt unter den Häuten starke Gefässinjection und 12 kleine Hämorrhagien unter der Pia, die grösste etwa so gross wie zwei Linsen.

Versuch 39.

Eine kleine Katze von 1900 g erhält 100 mg Condurangin in die Jugularvene auf einmal, ohne dass sich am Blutdruck oder Puls irgend etwas in den nächsten 10 Minuten ändert. Sie wird jetzt losgebunden und bekommt 20 Minuten nach der Injection Krämpfe aller Extremitäten, an denen sie binnen einer Stunde stirbt.

Die Section ergiebt einen durchaus normalen Befund.

Versuch 40.

Eine Dohle von 150 g erhält um 11 h 15 m 0,1 g Condurangin subcutan. Nach 2 Stunden tritt grosse Unruhe des Thieres auf, es bietet hochgradig atactische Erscheinungen dar, fällt bald auf die Seite, bald rückwärts hin, schlägt mit den Flügeln um sich und um 2 h Nachmittags erfolgt der Tod.

Die Section ergiebt ausser einer mässigen Injection der Gefässe des Darmcanals nichts Besonderes.

Versuch 41.

Eine Taube von 200 g erhält am 15. IX. um 11 h 18 mg des von mir dargestellten Condurangins subcutan. Um 6 h Nachmittags ist die Taube sehr atactisch, droht bald seitwärts, bald nach vorne oder nach hinten zu fallen, wobei sie sich mit den Flügeln und dem Schweife stützt. Wenn man sie mit der einen Seite an einen Gegenstand anlehnt, so steht sie ruhig da. Legt man sie frei auf den Bauch hin, so versucht sie sich zu erheben, gleitet mit den Beinen seitwärts aus und schlägt mit den Flügeln um sich. Sie sperrt den Schnabel auf und wirft durch starkes Schütteln des Kopfes einige Gerstenkörner heraus. Um 7 h kann sie sich gar nicht mehr auf die Beine erheben, liegt mit ausgebreiteten Beinen auf dem Bauche, ist dabei aber sehr unruhig, indem sie sich fortwährend zu erheben versucht und krampfhafte Bewegungen mit den Flügeln macht. In der darauffolgenden Nacht erfolgt der Tod.

16. IX. Section. Injection der Gefässe des Darmcanals. Auf der Schleimhaut des Magens und Darmes zahlreiche Ecchymosen. Die Injectionsstelle unverändert.

Versuch 42.

Einer weissen Ratte von 110 g wird am 3. IX. um 11 h 50 mg Condurangin subcutan injicirt.

Am 4. IX. ist die Ratte noch ganz normal, erhält daher 100 mg subcutan und bleibt normal.

Am 7. IX. erhält sie 150 mg subcutan und bleibt normal.

Am 8. IX. um 10 h erhält sie 200 mg subcutan. Um 5 h Nachmittags kann die Ratte nicht mehr laufen; sie gleitet mit den Hinterbeinen fortwährend aus, weshalb sie ungern geht. Um 7 h liegt sie auf dem Bauche, den Kopf auf den Boden gesenkt; wenn er erhoben wird, so wackelt er.

9. IX. Die Ratte kann sich gar nicht aufrichten, liegt beständig auf der Seite, in den Extremitäten treten dann und wann Zuckungen auf. Am Nachmittag stirbt die Ratte.

Die Section ergiebt ausser zwei bohnengrossen Eiterherden unter der Rückenhaut nichts Besonderes.

Versuch 43.

Eine weisse Ratte von 120 g erhält am 12. X. um 11 h 0,1 g Condurangin (in frisch zubereiteter Lösung) subcutan. Den Tag über bleibt sie normal. Auch am 13. und 14. X. ist die Ratte noch vollständig gesund; sie erhält daher um 11 h 0,2 g subcutan. Um 5 h kann die Ratte nur sehr langsam sich fortbewegen; der Gang ist dabei unsicher und taumelnd, weshalb sie ungern geht und sich bald mit ausgebreiteten vorderen Extremitäten und zu Boden gesenktem Kopfe auf den Bauch hinlegt. Der Kopf wackelt stark, wenn er vom Boden erhoben wird. Sensibilität normal.

15. X. Die Ratte liegt auf der Seite mit gestreckten vorderen und leicht flectirten hinteren Extremitäten. Bei Berührung, jedoch

auch spontan, bekommt sie Starrkrämpfe in den Extremitäten. Die Krampfanfälle enden mit heftigen Zuckungen in den Extremitäten. Während der Krampfanfälle hält die Ratte den Hals steif gestreckt, das Maul geöffnet und schreit. Gegen 7 h liegt sie bewegungslos da, und in der Nacht stirbt sie.

16. IX. Section. Applicationsstelle unverändert. Mässige Injection der Gefässe des Mesenteriums und der Schleimhaut des Magendarmtractus.

Versuch 44.

Einer Katze von 2570 g wird am 9. XI. um 1 h 0,5 g des Harzglycosids (durch Kochen mit verdünnter Lösung von Natriumcarbonat zur Lösung gebracht) mittelst einer Sonde in den Magen gebracht. Nach 1/2 Stunde ist die Katze traurig und hat starken Speichelfluss. Um 1 h 30 m sind die Extremitäten, namentlich die hinteren, steif; beim Gehen taumelt die Katze stark, fällt hin und bekommt in den Extremitäten Streckkrämpfe. Trotz aller Anstrengung, die sie macht, kann sie sich nicht mehr aufrichten. Sie liegt auf der Seite, die vorderen Extremitäten steif von sich gestreckt, die hinteren leicht flectirt. Wenn man sie auf den Bauch hinlegt, so kann sie auch den Kopf nicht fixiren, sondern lässt ihn unter wackelnden Bewegungen auf den Boden sinken. Die Katze ist sehr unruhig und aufgeregt, versucht fortwährend sich zu erheben, fällt sofort unsanft hin und bekommt Anfälle von Streckkrämpfen, welche mit heftigen vereinzelten Zuckungen der gestreckten Extremitäten combinirt sind. Die Respiration ist sehr beschleunigt und oberflächlich, 150—160 in der Minute. Die Pulsfrequenz lässt sich bei der Unruhe des Thieres nicht bestimmen, scheint aber auch beschleunigt zu sein. Die Hautreflexe sind erhöht. Die Pupillen sind während der Krampfanfälle stark erweitert, in den Zwischenpausen normal oder nur unbedeutend erweitert. Im Verlaufe des Nachmittags werden die Krampfanfälle heftiger und häufiger und nehmen einen rein clonischen Charakter an; bei jedem Anfall tritt auch Trismus auf. Um 5 h liegt die Katze in äusserst starken, fast ununterbrochenen Krämpfen da; nur einen Augenblick nach dem Krampfanfall ist sie ruhig, liegt erschöpft da, reagirt nur wenig auf äussere Reize. Es treten bald in den Extremitäten verschiedene, wie es scheint, unwillkürliche Bewegungen auf, in den vorderen Extremitäten Schwimm- oder Ruderbewegungen, und es bricht ein neuer Krampfanfall mit Trismus hervor. Die Respiration sistirt während des Krampfanfalles, nach demselben ist sie normal. Durch Chloroformnarcose lassen sich die Krämpfe beseitigen, treten aber von Neuem auf, sobald die Narcose aufhört. Der Puls circa 160 in der Minute. Der Unterleib stark durch Luft aufgetrieben. Bis 7 h bleibt der Zustand unverändert. In der Nacht erfolgt der Tod.

10. XI. Früh Section. Herz schlaff, enthält geronnenes Blut. Die Lungen stellenweise ödematös, stellenweise emphysematös. Der Magen von Luft ausgedehnt, ausserdem befinden sich in demselben grosse Mengen fester Nahrung. Der Dünndarm stark contrahirt,

in demselben nur geringe Mengen eines schleimig-galligen Inhaltes. Die Schleimhaut des Magens und der oberen Abschnitte des Dünndarms hyperämisch, die des unteren Abschnittes des Dünndarms und Dickdarms normal. An den übrigen Organen nichts Pathologisches zu constatiren.

Versuch 45.

Einer Katze von 1630 g wird am 10. XI. um 10 h 30 m 0,4 g Condurangin in Lösung mittelst einer Sonde in den Magen gebracht. Nach circa 50 Minuten werden ziemlich plötzlich die Extremitäten steif; beim Versuch zu gehen fällt die Katze hin und bekommt starke Streckkrämpfe mit Opisthotonus. Der Streckkrampf in den Extremitäten ist mit vereinzelten heftigen Zuckungen combinirt. Die Pupillen während des Krampfanfalles stark erweitert, das Maul geöffnet; aus demselben tritt Schaum und Speichel hervor. Die Krampfanfälle wiederholen sich nach kurzer Zwischenzeit; in den freien Pausen führt die Katze mit den Extremitäten verschiedene Bewegungen aus, namentlich Ruderbewegungen, und bekommt auch dann und wann leichte Zuckungen. Puls circa 180 in der Minute, Respiration 80 bis 100. Auf die Beine gestellt, kann die Katze nicht stehen, sie fällt sofort mit nach vorn gestreckten hinteren Extremitäten auf den Bauch hin. Die Reflexerregbarkeit erhöht. Die Krämpfe treten namentlich bei Berührung auf, aber auch spontan. Um 12 h treten sehr häufige und heftige clonische Krampfanfälle auf, an welchen auch die Gesichts- und Kaumuskeln betheiligt sind. Aus dem Maule tritt viel Schaum hervor. Die Krampfanfälle wiederholen sich jede halbe Minute und dauern etwa je 15 Secunden. Nach dem Anfall liegt die Katze für einen Augenblick erschöpft und ruhig da, bekommt dann in den Extremitäten Anfangs leichte Zuckungen oder führt mit denselben Ruderbewegungen aus; plötzlich aber bricht dann wieder ein Krampfanfall aus. Wenn man die Katze während der Zwischenpausen erhebt oder auf den Bauch stellt, so wackelt der Kopf und wird auf den Boden gesenkt. Um 1 h 30 m befindet sich das Thier noch immer in fortwährenden Krämpfen. Puls circa 150. Respiration normal. Dieser Zustand dauert bis 6 h; nur treten die Krampfanfälle etwas seltener auf. Es wird jetzt der Katze Morph. muriat. in Zwischenpausen von 5 Minuten subcutan injicirt. Erst bei einer Dosis von 190 mg Morphin hören die Krämpfe auf. — In der darauffolgenden Nacht erfolgt der Tod.

11. XI. Section. Starre stark ausgebildet. Herz schlaff; in der rechten Herzhälfte ziemlich viel dunkles, locker geronnenes Blut, in der linken bedeutend weniger. An Lungen, Leber, Nieren und Milz nichts Besonderes. Harnblase leer, Schleimhaut normal. Die Mesenterialgefässe stark gefüllt. In der Magenschleimhaut einzelne linsengrosse Defecte, welche roth verfärbt sind. Die Schleimhaut des Dünndarms stellenweise blutreich, mit vereinzelten Ecchymosen. Starke Hyperämie und zahlreiche Ecchymosen finden sich auf der Schleimhaut des Dickdarms. Am Rückenmark makroskopisch keine Veränderungen wahrnehmbar. Die Pia des Gehirns ziemlich blutreich.

Die beiden zuletzt angeführten Versuche geben das typische

Bild der acuten Conduranginvergiftung durch grössere Dosen wieder. Nur das Erbrechen, welches sonst sehr häufig eintritt, wird hier vermisst. Beim Anführen der übrigen Versuche kann ich mich kürzer fassen.

Versuch 46.

Eine Katze von 1500 g erhält am 12. XI. um 11 h 30 m 0,4 g des Harzglycosids in Lösung per os. Um 1 h erbricht sie; beim Gehen sind die Hinterbeine steif; um 1 h 15 m abermaliges Erbrechen, starkes Wackeln des Hinterkörpers beim Gehen; die Katze fällt dabei hin und bekommt Streckkrämpfe mit heftigen vereinzelten Zuckungen in den Extremitäten und Rumpfmuskeln, so dass sie auf der Diele umhergeworfen wird. Während des Anfalles wird der Kopf nach vorn zwischen die Vorderbeine gebeugt. Von jetzt ab beständige Seitenlage. Beim Versuch, die Katze aufzurichten, treten sofort heftige Krampfanfälle auf, welche allmählig clonisch werden. Die Katze schreit fortwährend. Salivation. Puls und Respiration beschleunigt. Gegen 2 h allmähliges Nachlassen der Krampfanfälle. Ausführen verschiedener Bewegungen mit den Extremitäten, auch vereinzelte Zuckungen treten in denselben auf. Puls und Respiration wieder normal. Reflexerregbarkeit erhöht. Um 4 h status idem. Es treten Brechbewegungen auf. Um 6 h bekommt die Katze wieder heftige clonische Krampfanfälle mit Trismus, die sich in kurzen Zwischenpausen wiederholen. Nach subcutaner Injection von 0,5 g Chloralhydrat hören diese Krämpfe auf. In der Nacht zum 13. XI. tritt der Tod ein.

13. XI. Section. Herz schlaff, die rechte Herzhälfte mit Blut überfüllt. Die Schleimhaut des Magens und der oberen Abschnitte des Dünndarms blass, die des unteren Abschnittes des Dünndarms und des Dickdarms hyperämisch mit vereinzelten Ecchymosen.

Versuch 47.

Eine Katze von 1780 g erhält am 15. XI. um 12 h 0,3 g des Harzglycosids per os. Um 1 h 30 m Salivation und Brechbewegungen. Der Gang ist unsicher und taumelnd, die Extremitäten sind steif. Bald darauf ist das Gehen gar nicht mehr möglich. Starkes Wackeln des Kopfes. Grosse Unruhe und Krämpfe. Die Katze schreit beständig. Respiration 120 in der Minute. Puls nicht genau zu bestimmen. Von 4—7 h Nachmittags im Allgemeinen dieselben Erscheinungen: Salivation, mehrmaliges Erbrechen, fortwährendes Bewegen der Extremitäten, heftige clonische Krampfanfälle. Reflexerregbarkeit erhöht, so das die Katze bei leiser Berührung stark zusammenzuckt und oft dadurch einen Krampfanfall bekommt. Respiration 40, Puls 160—180 in der Minute.

16. XI. Zuckungen und Krämpfe fehlen. Das Gehen ist nicht möglich; starkes Wackeln des Kopfes. Puls und Respiration normal. Fresslust aufgehoben. Reflexerregbarkeit erhöht.

17. XI. Status idem. Am Vormittag Brechbewegungen.

18. XI. Status idem. Salivation und Erbrechen fehlen. In der Nacht zum 19. XI. erfolgt der Tod.

Section. Herz schlaff, enthält dunkles, flüssiges Blut. Die Schleimhaut des Magendarmtractus hyperämisch. Der Magen und Dünndarm leer, im Dickdarm sehr feste Kothmassen. Harnblase leer, blass. An den übrigen Organen keine Veränderungen wahrnehmbar.

Versuch 48.

Einer Katze von 2130 g wird am 19. XI. um 12 h 0,1 g des Harzglycosids, welches unter Zusatz von einigen Tropfen conc. Natriumcarbonatlösung und der genügenden Menge Wassers zur vollkommen klaren Lösung gebracht wurde, in die Vena jugularis ext. injicirt. Vom Brett losgebunden, zeigt die Katze normales Verhalten. Nach 15 Minuten Salivation, Wackeln des Kopfes, sehr unsicherer, taumelnder Gang, so dass die Katze beim Gehen fortwährend stolpert und hinfällt. Bald darauf ist das Gehen überhaupt nicht mehr möglich. Grosse Unruhe, heftige Tetanusanfälle; die Katze schreit fortwährend. Die Respiration 80 in der Minute, Puls 180—190. Die Reflexerregbarkeit erhöht. Die Pupillen während der Krampfanfälle erweitert. Dieser Zustand hält bis zum Abend an, nur werden die Krampfanfälle allmählig clonisch, der Puls und die Respiration normal.

20. XI. Die Katze liegt bewegungslos auf der Seite; Krämpfe und Zuckungen fehlen. Respiration langsam und oberflächlich. Puls 140 in der Minute. Die Reflexerregbarkeit etwas erhöht, beim Berühren zuckt die Katze leicht zusammen. Um die Mittagszeit Tod.

Section. Herz stark mit Blut gefüllt. Lungen normal. Magen und Darm contrahirt, die Schleimhaut hyperämisch. Die Injectionsstelle unverändert.

Versuch 49.

Eine Katze von 2550 g erhält am 17. XI. um 11 h 0,1 g des Harzglycosids in Lösung per os. Um 12 h 45 m Salivation, unsicherer, taumelnder Gang. Die Extremitäten sind steif. Um 1 h ist das Aufstehen und Gehen gar nicht mehr möglich; Streckkrampfanfälle in den Extremitäten. Grosse Unruhe. Respiration 60—70 in der Minute. Puls 170—180. Die Reflexerregbarkeit erhöht. In den Ruhepausen sind die vorderen Extremitäten gestreckt, die hinteren leicht flectirt. Am Nachmittag treten einige Male clonische Krampfanfälle auf, woran sich auch die Kau- und Gesichtsmuskeln betheiligen. In den Zwischenpausen werden mit den Extremitäten Ruderbewegungen ausgeführt. Gegen Abend ist die Respiration normal, Puls 140 in der Minute. Es treten noch dann und wann leichte Krampfanfälle auf.

18. XI. Der Zustand der Katze ist im Allgemeinen derselbe; Krämpfe fehlen. Die Katze ist scheinbar bewusstlos, da sie auf Anschreien und Streicheln nicht reagirt; sie bewegt aber beständig die Extremitäten und den Kopf. Am Nachmittag hören auch diese Bewegungen auf; die Respiration verlangsamt und oberflächlich, circa 14 in der Minute. Gegen Abend sind die Extremitäten steif und bewegungslos, die Katze reagirt nicht mehr auf äussere Reize. In der Nacht zum 19. XI. erfolgt der Tod.

Sectionsbefund wie bei den früheren Versuchen.

Versuch 50.

Eine Katze von 2500 g erhält am 17. XI. um 11 h 0,1 g Condurangin per os. Bis 1 h 30 m Nachmittags hat die Katze 2 Mal erbrochen; beim Gehen starkes Wackeln des Hinterkörpers. Um 4 h Nachmittags: Die Katze liegt auf der Seite und ist nicht im Stande, sich aufzurichten. Die vorderen Extremitäten sind gestreckt, die hinteren flectirt. Es besteht grosse Unruhe; mit den Extremitäten und dem Kopfe werden beständig verschiedenartige Bewegungen ausgeführt. Beim Versuch, sich aufzurichten, bekommt die Katze Anfälle von Streckkrämpfen. Respiration 100 in der Minute, Puls 190. Hautreflexe gesteigert. Dieser Zustand dauert den ganzen Nachmittag, nur wird die Respiration allmählig langsamer und nehmen die Krampfanfälle einen clonischen Charakter an.

18. XI. Die Katze liegt den ganzen Tag auf der Seite, ohne nur den Versuch zu machen, sich aufzurichten. Spastische Erscheinungen an den Extremitäten und Krämpfe fehlen. Respiration und Puls normal. Geringe Salivation. Die Hautreflexe erhöht.

19. XI. Status idem. Die Salivation hat aufgehört.

Am 20. XI. um 10 h Morgens bekommt die Katze heftige clonische Krampfanfälle, denen sie erliegt.

Sectionsbefund derselbe wie bei den oben angeführten Versuchen.

Versuch 51.

Eine Katze von 2250 g erhält am 16. II. um 12 h 50 mg des Harzglycosids per os. Am Nachmittag um 4 h bekommt die Katze Speichelfluss und erbricht einige Male. Der Gang ist taumelnd, der Kopf wackelt stark; in den steifen Extremitäten treten oft Zuckungen auf, sowie leichte Anfälle von Streckkrampf. Puls und Respiration normal. Fresslust aufgehoben. Dieser Zustand hält den ganzen Nachmittag an.

17. II. Der Gang ist noch etwas taumelnd, jedoch bedeutend weniger als am vorhergehenden Tage. Zuckungen und Krämpfe fehlen. Sonst status idem.

18. II. Die Katze bietet fast keine krankhaften Erscheinungen mehr dar, sie frisst nur noch wenig. Sie erhält um 11 h 30 mg des Harzglycosids intravenös. Nach einer halben Stunde bietet die Katze wieder dieselben oben beschriebenen Krankheitserscheinungen dar, welche den ganzen Tag anhalten.

19. II. Status idem. Krämpfe fehlen.

20. II. Die Katze geht ungern, liegt beständig auf der Seite. Wenn man sie zum Gehen veranlasst, so taumelt sie hin und her. Fresslust stark vermindert. Puls und Respiration normal. Auch die Reflexerregbarkeit scheint normal zu sein.

21. II. Die Katze kann wieder gehen, nur ist eine leichte Unsicherheit im Gange noch wahrnehmbar. Sie nimmt bereits Milch und Fleisch zu sich. Um 11 h 30 m erhält sie 50 mg des Harzglycosids intravenös. Um 12 h tritt Salivation und Erbrechen auf; die Extremitäten sind steif, der Gang taumelnd. Kurze Zeit darauf kann die Katze gar nicht mehr gehen, in den Extremitäten treten

Zuckungen und Krämpfe auf. Puls 160, Respiration 50 in der Minute. In diesem Zustande verharrt die Katze den ganzen Nachmittag, nur die Respiration wird gegen Abend wieder ganz normal. In der Nacht zum 22. II. erfolgt der Tod.

Section. Injectionsstellen unverändert. Der übrige Sectionsbefund wie oben angegeben.

Versuch 52.

Ein Hund von 5050 g erhält am 9. III. um 11 h 30 m 0,1 g des Harzglycosids per os. Am Nachmittag erbricht der Hund mehrere Male, hat Speichelfluss und einen unsicheren, leicht taumelnden Gang. Er trinkt viel Wasser, während er die ihm dargebotene Nahruug unberührt lässt.

10. III. Der Hund ist traurig, frisst nicht, sonst ist an ihm nichts Abnormes zu bemerken.

Am 11. III. ist er wieder ganz normal, erhält daher um 11 h 0,1 g des Harzglycosids in die Fussvene. Nach einer halben Stunde bekommt der Hund starkes Erbrechen, welches sich mehrmals wiederholt, und eine Steifigkeit in den hinteren Extremitäten. Er steht und geht ungern; wenn man ihn auf die Beine stellt, so steht er auf den hinteren Extremitäten geknickt; beim Versuch zu gehen werden die hinteren Extremitäten steif und breit aufgesetzt und der Hinterkörper wackelt hin und her. Allmählig werden auch die Vorderbeine steif, so dass der Hund sich gar nicht mehr auf die Beine aufstellen lässt. Auch der Kopf wackelt. In den hinteren Extremitäten treten beim Liegen oft leichte Zuckungen auf, während mit den vorderen fortwährend scharrende Bewegungen ausgeführt werden. Puls und Respiration normal.

12. und 13. III. Status idem. Der Hund frisst nichts, trinkt nur viel Wasser, was aber mit grosser Mühe geschieht, da der Kopf beständig wackelt. Er liegt zusammengekauert in normaler Haltung, kann aber nicht aufstehen.

14. III. Bedeutende Besserung des Zustandes. Der Hund kann bereits gehen, taumelt aber noch dabei. Er frisst nicht, trinkt aber Wasser.

15. III. Der Hund frisst bereits etwas, ist aber noch traurig; auch beim Gehen ist noch eine gewisse Unsicherheit im Gebrauche der Extremitäten bemerkbar.

17. III. Der Hund ist wieder ganz normal.

Er erhält am 18. III. 12 h 0,12 g des Harzglycosids in die andere Fussvene. Eine halbe Stunde nach der Injection treten dieselben oben beschriebenen Erscheinungen auf: Erbrechen, Steifigkeit der Extremitäten, Wackeln des Kopfes. Der Hund ist sehr unruhig, bekommt von Zeit zu Zeit leichte Anfälle von Starrkrämpfen. Pupillen normal, nur während der Krampfanfälle etwas erweitert. Respiration normal, Puls klein und etwas beschleunigt, 150 in der Minute. Reflexerregbarkeit scheint normal oder nur wenig erhöht zu sein. Am Nachmittag treten einige heftige clonische Krampfanfälle auf, denen das Thier um 4 h 30 m erliegt.

Section. Injectionsstellen unverändert. Der rechte Ven-

trikel des Herzens mit geronnenem Blute stark gefüllt, der linke leer, contrahirt. Unter dem Endocardium des linken Ventrikels, sowie an den Klappen daselbst Ecchymosen. Der Magen leer, contrahirt; die Schleimhaut hyperämisch. Die Schleimhaut des Anfangstheiles des Dünndarms und die des Dickdarms stark hyperämisch und durchsetzt von zahlreichen Ecchymosen. Harnblase leer, stark contrahirt. An den übrigen Organen nichts Pathologisches zu constatiren.

Versuch 53.

Einem Kaninchen von 1300 g wird am 7. X. um 5 h 30 m 0,045 g Condurangin in wässeriger Lösung subcutan injicirt.

Am 8. X. ist das Thier noch ganz normal, erhält daher um 6 h Abends noch 0,1 g subcutan, und bleibt normal.

Am 12. X. erhält es 0,15 g Condurangin subcutan. Den Tag über bietet das Thier keine krankhaften Erscheinungen dar, auch am 13. X. früh ist es noch normal, erhält daher um 3 h Nachmittags 0,22 g subcutan. Aber auch am 14. X. ist das Thier noch ganz gesund, erhält daher um 11 h 0,3 g subcutan. Den Tag über bleibt es normal, nur frisst es weniger.

Auch am 15. X. ist es noch gesund, und erhält daher am 16. X. um 1 h 0,5 g subcutan. Den Nachmittag bietet das Thier noch keine krankhaften Erscheinungen dar, ebenso wenig den 17. X. Von da ab frisst es wenig, magert ab, bleibt sonst aber bis zum 21. X. normal.

Am 21. X. um 12 h erhält es 0,6 g Condurangin subcutan. Den Nachmittag und den folgenden Tag ist das Kaninchen auf den Hinterbeinen etwas steif, geht ungern und frisst nichts.

Am 23. X. früh ist es sehr atactisch, kann sich auf den Extremitäten gar nicht halten; sich selbst überlassen, fällt es gleich auf die Seite hin, wobei in den Extremitäten heftige Zuckungen auftreten; den Kopf hält es nach hinten gebeugt. Auch beim Liegen vermag es sich nicht in der gewöhnlichen Bauchlage zu erhalten, sondern fällt auf die Seite und schlägt mit den Extremitäten um sich. Wenn man es mit der einen Seite an einen Gegenstand anlehnt so liegt es ruhig da in der gewöhnlichen Bauchlage. Die Reflexerregbarkeit scheint normal, Puls und Respiration etwas beschleunigt. Gegen Abend hat das Kaninchen sich wieder etwas gebessert; sich selbst überlassen, hockt es ruhig in normaler Bauchlage; es ist sogar im Stande, etwas zu gehen, obgleich der Gang noch sehr ungeschickt und taumelnd ist. Das Kaninchen ist traurig und frisst nichts.

24. X. Der Zustand des Kaninchens hat sich wenig verändert. Die Fresslust ist ganz aufgehoben, Puls und Respiration normal. 25. X. Status idem.

26. X. Tod im Laufe des Vormittags.

Section. Applicationsstellen unverändert. Herz schlaff, enthält nur wenig flüssigen Blutes. Die Mesenterialgefässe stark injicirt. In der Magenschleimhaut zahlreiche punktförmige Hämorrhagien von schwarzer Färbung. Beim vorsichtigen Abkratzen dieser schwarzen Punkte mittelst des Fingernagels bleibt ein runder, ziemlich tiefgreifender Defect in der Schleimhaut zurück. Die Schleim-

haut des Dünndarms hyperämisch, mit vereinzelten Ecchymosen. Harnblase prall mit Harn gefüllt; in demselben kein Eiweiss vorhanden.

Versuch 54.

Ein Kaninchen von 2280 g erhält am 16. X. um 1 h 0,5 g Condurangin in wässeriger Lösung per os. Den Nachmittag bleibt es normal.

Am 17. X. früh ist es traurig und frisst nicht. Es geht auf den hinteren Extremitäten unsicher und breitbeinig, gleitet mit denselben oft seitwärts aus und bleibt auf dem Bauche mit ausgebreiteten Hinterbeinen liegen. Es läuft daher ungern und ermüdet rasch. Gegen Abend macht es wieder einen munterern Eindruck.

18. X. Das Kaninchen geht auf den Hinterbeinen noch etwas steif und ungeschickt; sonst zeigt es keine krankhaften Erscheinungen. Es frisst nur wenig.

19. X. Das Kaninchen frisst wieder gut und ist ganz normal, es bleibt so bis zum 21. X.

Am 21. X. um 5 h erhält es 0,6 g Condurangin per os. Bis 7 h Abends keinerlei Veränderungen.

22. X. früh ist das Kaninchen auffallend scheu, liegt beständig an versteckten Orten, abweichend vom früheren Verhalten, und frisst nichts. Sonst ist an ihm nichts Abnormes zu bemerken.

Am 23. X. ist es wieder ganz normal, frisst aber wenig. Vom 24.—27. X. bleibt es normal und frisst gut, erhält daher am 28. X. um 10 h 0,7 g Condurangin per os. Um 1 h ist es traurig, die Respiration ist stöhnend und etwas beschleunigt, der Gang ist unsicher, beim Hüpfen gleitet es oft mit den Hinterbeinen aus. Es frisst nichts. So bleibt es den ganzen Nachmittag.

Am 29. X. ist das Thier schwer krank; es stöhnt mit jeder Respiration. Respiration 24, Puls 140 pro Minute. Es kann weder gehen, noch sich überhaupt auf die Beine erheben. Die hinteren Extremitäten sind spastisch nach vorn gestreckt und ausgebreitet, so dass der Hinterkörper direct dem Boden aufliegt. Legt man es auf die Seite hin, so werden die hinteren Extremitäten ebenfalls nach vorn gestreckt und steif gehalten. Ueberlässt man es in dieser Lage sich selbst, so macht es mit den Extremitäten und dem Kopfe starke Bewegungen, ohne dass es ihm gelingt, sich aufzurichten. Die Reflexerregbarkeit ist bedeutend verstärkt. In der Nacht zum 30. X. erfolgt der Tod.

Section. Das Herz mit derben, rothen Blutgerinnseln gefüllt. Die Lungen blutreich, stellenweise ödematös, stellenweise, namentlich an den Rändern, emphysematös. Der Magen ziemlich stark contrahirt, in demselben feste Nahrung. An der hinteren Fläche des Magens, unweit der Cardia, finden sich zwei neben einander liegende cadaveröse Erweichungsstellen von der Grösse einer Haselnuss. Im Uebrigen ist die Magenschleimhaut blass, nur am Pylorustheil finden sich einzelne Ecchymosen. Die Mesenterialgefässe stark gefüllt. Die Schleimhaut des Dünndarms hyperämisch, in derselben vereinzelte Ecchymosen. An den übrigen Organen nichts Pathologisches zu constatiren.

Versuch 55.

Ein Meerschweinchen von 580 g erhält am 4. II. um 12 h 10 mg des Harzglycosids in Lösung per os. Den Tag über bleibt es normal. Auch am 5. II. ist es noch normal, erhält daher um 10 h 15 mg per os. Das Meerschweinchen ist den Tag über traurig, frisst nicht; sonst sind an ihm keine Veränderungen wahrzunehmen.

Am 6. II. scheint das Thier ganz normal zu sein, erhält daher um 11 h 20 mg des Harzglycosids per os. Am Nachmittag um 5 h hat das Thier einen taumelnden Gang, fällt mit dem Hinterkörper oft auf die Seite hin und geht sehr ungern. Fresslust vollständig aufgehoben. Respiration scheinbar normal, nur stöhnt das Thier mit jedem Athemzuge.

7. II. Status idem.

8. II. Das Thier hat sich gebessert, kann wieder laufen, obgleich der Gang noch etwas unsicher ist. Es erhält um 12 h 25 mg des Harzglycosids per os. Am Nachmittag hat das Thier wieder einen stark taumelnden Gang und Wackeln des Kopfes. Gegen Abend kann es nicht mehr gehen, es liegt auf der Seite, in den Extremitäten treten von Zeit zu Zeit Zuckungen auf.

9. II. Status idem. Um 4 h Nachmittags bekommt es einen clonischen Krampfanfall und stirbt.

Section. Der Magendarmtractus etwas hyperämisch; sonst nichts Pathologisches nachzuweisen.

Versuch 56.

Ein Meerschweinchen von 400 g erhält am 4. II. um 12 h 10 mg Condurangin per os. Den Tag über bleibt es normal. Auch am 5. II. ist es normal, erhält daher um 12 h 15 mg Condurangin per os. Gegen Abend kann das Thier nicht mehr gut stehen, resp. gehen, indem die Hinterbeine oft zur Seite ausgleiten, so dass das Thier mit ausgebreiteten Hinterbeinen auf dem Bauche liegen bleibt. Beim Versuch zu laufen geräth der Hinterkörper ins Schwanken und fällt auf die eine oder andere Seite hin. Der Kopf wackelt beständig.

6. II. Status idem.

7. II. Das Thier kann wieder laufen, hat aber noch einen deutlich taumelnden Gang. Es erhält um 11 h 20 mg Condurangin per os. Am Nachmittage bietet es wieder die oben erwähnten Krankheitserscheinungen in verstärktem Grade dar, und gegen Abend tritt der Tod ein.

Sectionsbefund wie beim obigen Versuche.

Versuch 57.

Ein Eichhörnchen von 280 g erhält um 12 h 20 mg des Harzglycosids in Lösung subcutan. Um 3 h Nachmittags ist das Thier schwer krank; es kann nicht mehr gehen, sondern liegt mit zur Seite gestreckten steifen Extremitäten auf dem Bauche. Der Kopf wackelt stark. Bei Berührung des Thieres, oder wenn es sich fortzubewegen

versucht, treten heftige Krampfanfälle auf, so dass das Thier sich auf der Diele umherwirft; wenn man es dagegen ruhig festhält, so treten keine Krämpfe auf. Die Respiration circa 80 in der Minute. Im Verlaufe des Nachmittags treten auch bei ruhiger Haltung spontane, heftige, clonische Krampfanfälle mit Trismus auf, denen das Thier um 6 h 20 m erliegt.

Section. Herz systolisch contrahirt, vollkommen leer. An der Lungenoberfläche zahlreiche Ecchymosen. Der Magen von Luft stark ausgedehnt. An den übrigen Organen nichts Pathologisches zu constatiren.

Versuch 58.

Eine Fledermaus von 11 g erhält am 29. II. um 12 h 5 mg des Harzglycosids in Lösung subcutan. Nach einer Stunde kann das Thier sich nicht mehr auf den Beinen halten, fällt fortwährend hin und schlägt mit den Flügeln um sich; letztere sind beständig ausgebreitet. Das Thier ist den ganzen Nachmittag sehr unruhig, wirft sich hin und her und bekommt häufige Krampfanfälle. In der Nacht zum 1. III. stirbt es.

Die Section ergiebt keine Veränderungen.

Versuch 59.

Einer Katze von 3130 g wird am 20. X. um 12 h 0,45 g des harzigen Spaltungsproductes, welches nach 5stündigem Kochen einer Conduranginlösung mit 1%iger Schwefelsäure ungelöst zurückgeblieben war, mit Brot eingegeben. Am Nachmittag um 6 h erbricht die Katze; sonst bietet sie keine abnormen Erscheinungen dar.

Am 21. X. früh ist die Katze auf den hinteren Extremitäten etwas unsicher, taumelt beim Gehen leicht hin und her und frisst wenig. Salivation. Puls und Respiration normal. Auch am 22. und 23. X. ist noch ein unsicherer Gang vorhanden; sonst ist die Katze munter, frisst gut.

Am 24. X. ist die Katze wieder ganz normal.

Am 27. X. um 11 h wird der Katze wieder circa 0,38 g von dem harzigen Spaltungsproducte des Condurangins per os beigebracht. Um 5 h Nachmittags Erbrechen, Salivation, taumelnder Gang.

28. X. Der Gang ist noch leicht taumelnd; Verminderung der Fresslust; Salivation hat aufgehört.

Am 29. X. ist der Gang noch etwas unsicher, Fresslust vermindert, sonst macht die Katze einen munteren Eindruck.

Am 30 X. ist sie wieder normal und bleibt so.

Derselben Katze wird am 3. XI. um 12 h 0,5 g vom harzigen Rückstande des 2 Mal zu je 5 Stunden mit 1%iger Schwefelsäure gekochten Condurangins per os beigebracht.

Um 4 h Nachmittags erbricht die Katze und bietet wieder die oben angegebenen Krankheitserscheinungen dar. Nach 3 Tagen ist sie wieder ganz normal und bleibt so.

Versuch 60.

Einer Katze von 2250 g wird am 15. X. um 12 h circa 0,5 g von dem Antheile des Condurangins, welches beim einfachen Kochen der wässerigen Conduranginlösung und Filtriren der heissen Lösung im Filtrate gelöst geblieben war, per os beigebracht. Nach einer Stunde hat die Katze etwas erbrochen; sonst bietet sie im Laufe des Nachmittags keine krankhaften Erscheinungen dar.

16. X. Die Katze hat einen leicht taumelnden Gang und frisst wenig, sonst macht sie einen munteren Eindruck.

17. X. Es ist noch kaum eine Unsicherheit des Ganges zu bemerken; die Katze frisst gut.

18. X. Die Katze ist wieder ganz normal.

Am 20. X. um 4 h erhält sie 0,05 g des beim Kochen der wässerigen Conduranginlösung ausgefallenen Antheiles. Bis 7 h Abends bietet die Katze keine besonderen Erscheinungen dar. Am 21. X. ist sie schwer krank; sie kann fast gar nicht gehen, fällt mit dem Hinterkörper fortwährend auf die Seite und bekommt dann und wann leichte clonische Krampfanfälle. Der Kopf wackelt stark. Fresslust vollständig aufgehoben. Sie liegt beständig auf der Seite und führt mit den Extremitäten verschiedene unwillkürliche, uncoordinirte Bewegungen aus.

22. X. Status idem. Krämpfe fehlen.

23. X. Status idem.

24. X. Die Katze kann wieder gehen, doch ist der Gang noch taumelnd. Sie frisst bereits etwas.

25. X. Die Katze ist wieder normal.

Versuch 61.

Derselben Katze wird am 26. X. um 11 h 30 m circa 0,5 g des mit Baryhydrat gekochten, später vom Baryt befreiten Harzglycosids per os beigebracht. Um 12 h bekommt sie die typischen Vergiftungserscheinungen des Condurangoglycosids. Es treten sehr häufige und heftige Krampfanfälle auf, denen die Katze um 3 h erliegt.

Die Section hat nichts Besonderes ergeben.

Versuch 62.

10 cc einer 2%igen Conduranginlösung (0,2 g Condurangin) wurden mit 2 cc einer 4%igen Lösung von sehr wirksamem Pancreasauszug zusammengebracht, das Gemisch mit kohlensaurem Natron ganz schwach alkalisch gemacht und 12 Stunden bei einer Temperatur von 38° C. stehen gelassen. Darauf wird dieses Gemisch einer Katze von 1650 g um 10 h Morgens per os beigebracht. Um 10 h 45 m treten die typischen Vergiftungserscheinungen des Condurangins auf und am Nachmittag um 3 h tritt bei der Katze unter heftigen clonischen Krämpfen der Tod ein.

Versuch 63.

0,1 g Condurangin wird in 1%iger wässeriger Lösung in einen Dialysator gebracht, dieser in ein Gefäss mit 1 l destillirtem Wasser gesetzt und 48 Stunden darin stehen gelassen. Darauf wird der im Dialysator gebliebene Rest einer Katze von 2200 g per os beigebracht. Nach Verlauf von 2 Stunden tritt bei der Katze Erbrechen auf, und bald darauf entstehen alle die anderen Vergiftungserscheinungen des Condurangins, wie steifer, taumelnder Gang, Krämpfe etc.

II. Versuche an Fröschen.

Von den zahlreichen Versuchen, die ich mit dem Condurangin an Fröschen (Temporarien) angestellt habe, will ich nur die folgenden hier anführen.

Versuch 64.

Ein grosser Frosch erhält am 24. VIII. 4 h Nachmittags 10 mg Condurangin subcutan. Bis 7 h Abends bleibt er normal.

Am 27. VIII. früh kriecht er auf dem Bauche umher. Die hinteren Extremitäten liegen schlaff, nach hinten gerichtet, in leichter Flexion; sie werden zwar bewegt, aber ungeschickt, so dass sie fortwährend seitwärts oder nach hinten ausgleiten. Bei Druck auf dieselben treten Streckkrämpfe auf, wobei die hinteren Extremitäten oft in Hyperextension und kreuzweise über einander gebracht werden. Den Kopf hält der Frosch bald nach vorn gebeugt, bald aufwärts. Der Herzschlag regelmässig, circa 20 in der Minute. Gegen Abend liegt der Frosch bewegungslos auf dem Bauche; bei Druck auf die hinteren Extremitäten treten in denselben leichte Zuckungen auf. In der Nacht zum 26. VIII. erfolgt der Tod.

Section. Applicationsstelle unverändert. Herz in mässiger Diastole. Injection der Gefässe des Magendarmtractus.

Versuch 65.

Zwei mittelgrosse Frösche erhalten am 31. VIII. je 10 mg Condurangin subcutan. Den Tag über sind sie scheinbar normal, nur etwas träge.

Am 1. IX. früh liegt der eine Frosch reactionslos auf dem Bauche, die hinteren Extremitäten in leichter Flexion. Nach Entfernung des Sternums schlägt noch das Herz, aber langsam und unausgiebig. — Der zweite Frosch bewegt sich noch etwas, liegt platt auf dem Bauche mit nach hinten gerichteten, leicht flectirten hinteren Extremitäten. Bei Druck auf dieselben werden sie steif bewegt, und es treten in denselben zuweilen leichte Streckkrämpfe auf, welche mit einzelnen Zuckungen combinirt sind. Athembewegungen fehlen. Gegen Abend bewegt sich der Frosch gar nicht mehr, und in der Nacht zum 2. IX. erfolgt der Tod.

Sectionsbefund wie beim obigen Versuche.

Versuch 66.

Ein mittelgrosser Frosch erhält am 1. IX. 12 h 5 mg Condurangin subcutan. Den Tag über bleibt er scheinbar normal.

Am 2. IX. ist er sehr aufgeregt, wirft sich unter der Glasglocke fortwährend umher; es treten oft Zuckungen und Streckkrämpfe in den hinteren Extremitäten auf. Der Frosch sperrt zuweilen das Maul auf, streckt die Zunge heraus und macht Würgbewegungen. Dieser Zustand hält den ganzen Tag über an.

Am 3. IX. hat die Unruhe etwas nachgelassen; es treten aber noch häufige Krampfanfälle in den hinteren Extremitäten auf, namentlich wenn man auf dieselben einen Druck ausübt. Legt man den Frosch auf den Rücken, so gelingt es ihm nur schwer, in die Bauchlage zurückzukommen. Respirationsbewegungen langsam. Herzschlag regelmässig.

4. IX. Der Frosch liegt wie gelähmt auf dem Bauche, bei Druck auf die schlaffen hinteren Extremitäten treten leichte Zuckungen in denselben ein. Respirationsbewegungen fehlen. Herzschlag langsam, aber regelmässig. Legt man den Frosch auf den Rücken, so bleibt er so liegen. In der Nacht auf den 5. IX. erfolgt der Tod. Die electrische Erregbarkeit der Extremitäten selbst bei Reizung von der Rückenhaut aus noch erhalten.

Section. Herz schlaff, die Vorhöfe stark mit Blut gefüllt. Die Darm- und Mesenterialgefässe injicirt. Die Musculatur der Oberschenkel von dunkler Farbe, blutreich.

Versuch 67.

Ein mittelgrosser Frosch erhält am 16. X. 5 mg des Harzglycosids in Lösung subcutan. Den Tag über bleibt er normal.

Am 17. X. bietet der Frosch dieselben Erscheinungen dar wie im vorigen Versuche, und am 20. X. tritt der Tod ein.

Der Sectionsbefund derselbe wie oben angegeben.

Versuch 68.

Ein mittelgrosser Frosch erhält am 4. IX. um 11 h 3 mg Condurangin subcutan. Den Tag über bleibt er normal.

Am 5. IX. ist ausser einer grösseren Unruhe und scheinbar gesteigerter Reflexerregbarkeit nichts Abnormes zu bemerken.

6. IX. Der Frosch ist sehr unruhig; die hinteren Extremitäten bewegt er steif und unbeholfen; wenn man ihn auf die Diele legt und zum Hüpfen veranlasst, so bleiben die hinteren Extremitäten bei jedem Sprunge einen Augenblick steif nach hinten zurück, so dass das Thier direct mit dem Bauche auf die Diele auffällt; gleich darauf werden aber die Hinterbeine angezogen und in normale Haltung gebracht. Im Verlaufe des Tages treten in den hinteren Extremitäten, namentlich bei Druck auf dieselben, Streckkrämpfe auf. Die Reflexerregbarkeit erhöht. Respiration normal.

7. IX. Der Frosch liegt auf dem Bauche, macht wenig Bewegungen. In den schlaffen, breit aus einander gehalten daliegenden

hinteren Extremitäten treten bei Berührung Krämpfe auf. Respirationsbewegungen nicht sichtbar. Herzschlag regelmässig.

8. IX. Status idem.

9. IX. Der Frosch liegt bewegungslos auf dem Bauche; bei Druck auf die hinteren Extremitäten treten in denselben leichte Zuckungen auf.

10. IX. Der Frosch reagirt nicht mehr auf mechanische Reize.

Nach Entfernung des Sternums schlägt noch das Herz, aber langsam und unausgiebig; es besteht wellenförmige Peristaltik. Sonst ist der Sectionsbefund derselbe wie oben angegeben. Bei Reizung der Extremitäten und der Rückenhaut mit dem faradischen Strome treten starke Reflexbewegungen auf.

Versuch 69.

Ein mittelgrosser Frosch erhält am 20. X. um 12 h 3 mg des Harzglycosids subcutan. Den Nachmittag, sowie den folgenden Tag bleibt er normal.

Am 22. X. ist der Frosch unruhig, hüpft und klettert fortwährend unter der Glasglocke umher. Die Reflexerregbarkeit scheint erhöht zu sein.

Am 23. X. bekommt er häufige Zuckungen und Streckkrämpfe in den hinteren Extremitäten.

24. X. Status idem. Der Frosch macht oft Brechbewegungen.

25. X. Er liegt ausgestreckt auf dem Bauche, bei Druck auf die hinteren Extremitäten treten in denselben Zuckungen auf.

26. X. Status idem.

27. X. Tod.

Section. Das Herz steht in mässiger Diastole. Die Gefässe des Magendarmtractus stark injicirt.

Versuch 70.

Ein mittelgrosser Frosch erhält am 7. IX. 1 mg Condurangin subcutan. Am 8., 9. und 10. IX. bietet er keine krankhaften Erscheinungen dar.

Am 11. IX. erhält er 1 mg des Harzglycosids subcutan.

Am 14. IX. ist an dem Frosche eine grössere Unruhe und eine gewisse Steifigkeit der hinteren Extremitäten zu bemerken; wie es scheint, ist auch die Reflexerregbarkeit etwas erhöht.

Am 15. IX. scheint der Frosch wieder normal zu sein; er erhält daher 2 mg Condurangin subcutan.

Am 16. und 17. IX. ist er noch normal, nur ist er etwas unruhig.

Am 18. IX. sind die hinteren Extremitäten steif und beim Hüpfen unbeholfen, es treten in denselben auch Zuckungen und Krämpfe auf, namentlich bei Berührung. Der Frosch macht Brechbewegungen.

19. IX. Status idem.

20. IX. Der Frosch wälzt sich auf dem Bauche umher, die hinteren Extremitäten schlaff nach hinten haltend. Bei Druck auf dieselben treten Zuckungen auf. — 21. IX. Status idem.

22. IX. Der Frosch sitzt bereits; die Hinterbeine in normaler Haltung. Er ist aber noch träge.

Am 23. IX. ist der Frosch wieder normal und bleibt so.

E. Therapeutische Schlussbetrachtungen.

So unvollkommen vorstehende Arbeit auch sein mag, so hat sie doch mit Sicherheit ergeben, dass die Wirkungen der verschiedenen echten Glycoside und des Harzglycosids, welche man in der Condurangorinde als die Träger der Giftwirkung betrachten muss, der Art nach durchaus gleichmässig wirken, so dass sie bei etwaigen Versuchen am Menschen nicht von einander getrennt zu werden brauchen. Es hat sich weiter gezeigt, dass die Hauptwirkung dieser Stoffe sich aufs Centralnervensystem erstreckt. Dieselbe irgend wie zur Erklärung der wirklichen oder scheinbaren Besserung des Befindens von mit Condurangopräparaten behandelten Carcinomkranken verwerthen zu wollen, erscheint verfrüht. Es genüge darauf hinzuweisen, dass Prof. Kobert an einigen Patienten mit Magenkrebs Versuche hat machen lassen, welche beweisen, dass die Darreichung der activen Substanzen in alkoholischer Lösung in Dosen von 4 Mal täglich 0,01—0,10 g keinerlei üble Wirkung hervorrief; wie weit ihnen eine nützliche Wirkung zukommt, kann nur hundertfältige sorgsame Beobachtung durch kritische Aerzte entscheiden. Es wurde weiter festgestellt, dass man sterilisirte Lösungen des Harzglycosids auch in zugängige grosse Tumoren (Carcinome) der verschiedensten Organe in milli- ja centigrammatischen Dosen einspritzen kann, ohne den Patienten dadurch zu schaden. Es wird Sache der Chirurgen und Gynäkologen sein, diese interessanten Versuche weiter fortzusetzen.

Das Condurangin ist auf Veranlassung Prof. Kobert's bereits von E. Merck in den Handel gebracht. Auch das Harzglycosid wird den Aerzten zugängig gemacht werden. Wer diese Substanzen nicht rein haben will, der kann sich mit der alkoholischen Tinctur oder einem weinigen Auszuge der Rinde[1]) begnügen. Das Decoct dagegen enthält, wenn es heiss filtrirt wird, wie es doch der Apotheker darstellen soll, von den genannten activen Substanzen nichts. Sollte es trotzdem noch therapeutisch wirksam sich erweisen, so wäre dies ein Beweis, dass die anticarcinomatöse Wirkung auf einer uns noch unbekannten Substanz beruht. Viel Wahrscheinlichkeit für diese Wirksamkeit ist aber nicht vorhanden, denn auf Thiere wirkt das Decoct gar nicht.

---

[1]) Eins der Glycoside fluorescirt deutlich. Man wundere sich daher nicht, wenn die Präparate unter Umständen diese Eigenschaft auch besitzen.



Fig. 1.

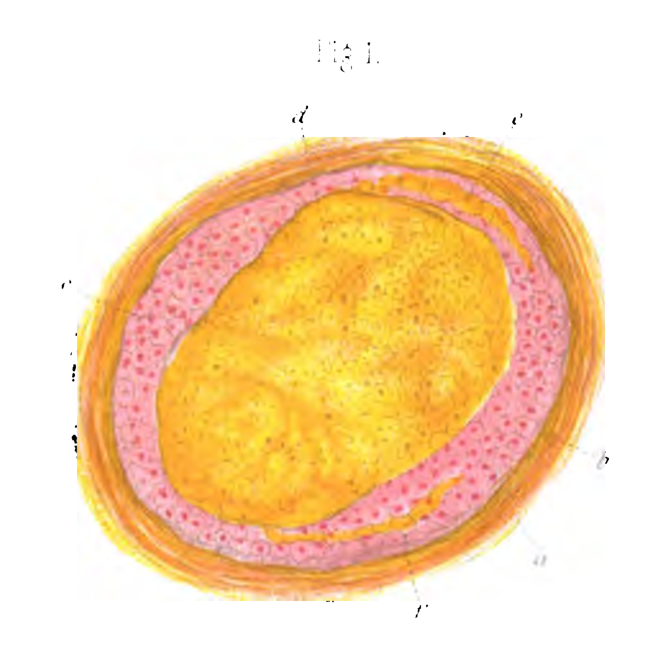
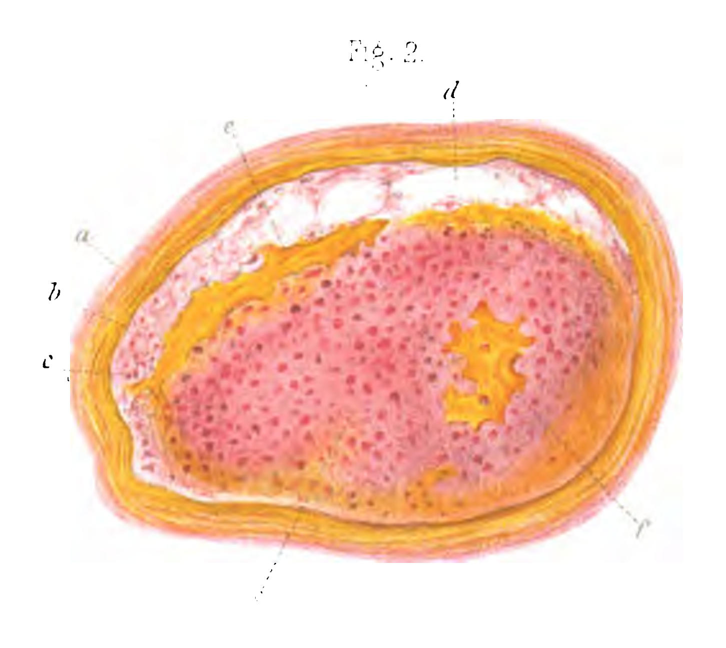


Fig. 2.



Grünfeld, Mutterkern.